# Les différentes expressions du gène ABCA4

**(RP19 - CORD3 – FFM - STGD1)**

ou la

# Maladie de Stargardt À l'ère post-génomique

Service d'Exploration de la Vision et Neuro-Ophtalmologie Hôpital Roger Salengro. LILLE France

# Publication princeps de STARGARDT

Aus der Universitäts-Augenklinik zu Strassburg i. E.
(Direktor: Prof. Dr. Schirmer.)

## Über familiäre, progressive Degeneration in der Maculagegend des Auges.

Von
Dr. K. Stargardt,
Privatdozent und Oberarzt.

Mit Taf. XX, Fig. 1 u. 2.

Im folgenden möchte ich kurz ein Krankheitsbild beschreiben, das meines Wissens bisher nicht beschrieben ist. Es muss das auf den ersten Blick sehr auffallend erscheinen, da es sich um eine Augenhintergrundserkrankung handelt und da man ja seit der Entdeckung des Augenspiegels gerade den Erkrankungen im Innern des Auges eine ganz besondere Aufmerksamkeit zugewandt hat.

Handelt es sich auch um eine sehr seltene Affektion, so möchte ich doch glauben, dass sie auch schon von anderer Seite beobachtet, aber in ihren Besonderheiten nicht genug gewürdigt ist. Wahrscheinlich hat man die Erkrankung da, wo sie schon beobachtet wurde, als Chorioretinitis centralis mit unbekannter Ursache aufgefasst und die Punkte nicht beachtet, die das ganze Krankheitsbild zu einem besonderen, scharfumschriebenen machen.

Ehe ich auf die Einzelheiten der Erkrankung näher eingehe, lasse ich kurz die Krankengeschichten folgen. Da es sich um eine familiäre Erkrankung handelt, sind die Fälle nach Familien gruppiert.

Familie H., Kiel 1903.

Keine Blutsverwandtschaft bei den Eltern. Von Augenerkrankungen bei den Verwandten ist nichts bekannt. Die Eltern sehen gut.

Älteste Tochter, Dorothea, 20 Jahre, bemerkt seit dem 14. Jahre eine immer mehr und mehr zunehmende Verschlechterung des Sehvermögens. 14. VII. 1903 wurde folgender Befund erhoben. Beiderseits ohne Glas Sehschärfe = $^4/_{50}$, mit + 1,0 rechts $^4/_{50}$, links $^5/_{50}$. Die Augen sind äusserlich normal. Die Aussengrenzen des Gesichtsfeldes sind für weiss und Farben normal.

Graefe's Archiv für Ophthalmologie, 1909,71,534-550



C'est en 1903 que Stargardt découvrit l'affection et c'est en 1909 qu'il publie deux familles avec sept membres atteints et c'est à juste titre que son nom est devenu l'éponyme de la maladie.

« Dégénérescence familiale et progressive de la région Maculaire de l'œil

Nous décrivons ici brièvement une maladie qui nous-semble t-il n'a encore jamais été décrite . Ce qui est surprenant puisqu'il s'agit d'une maladie oculaire d'apparition progressive et que l'on attache justement un intérêt tout particulier aux maladies endo-oculaires depuis la découverte de l'ophtalmoscope à miroir …. »

# Publication princeps de STARGARDT

*Fig. 1.* Dorothea H

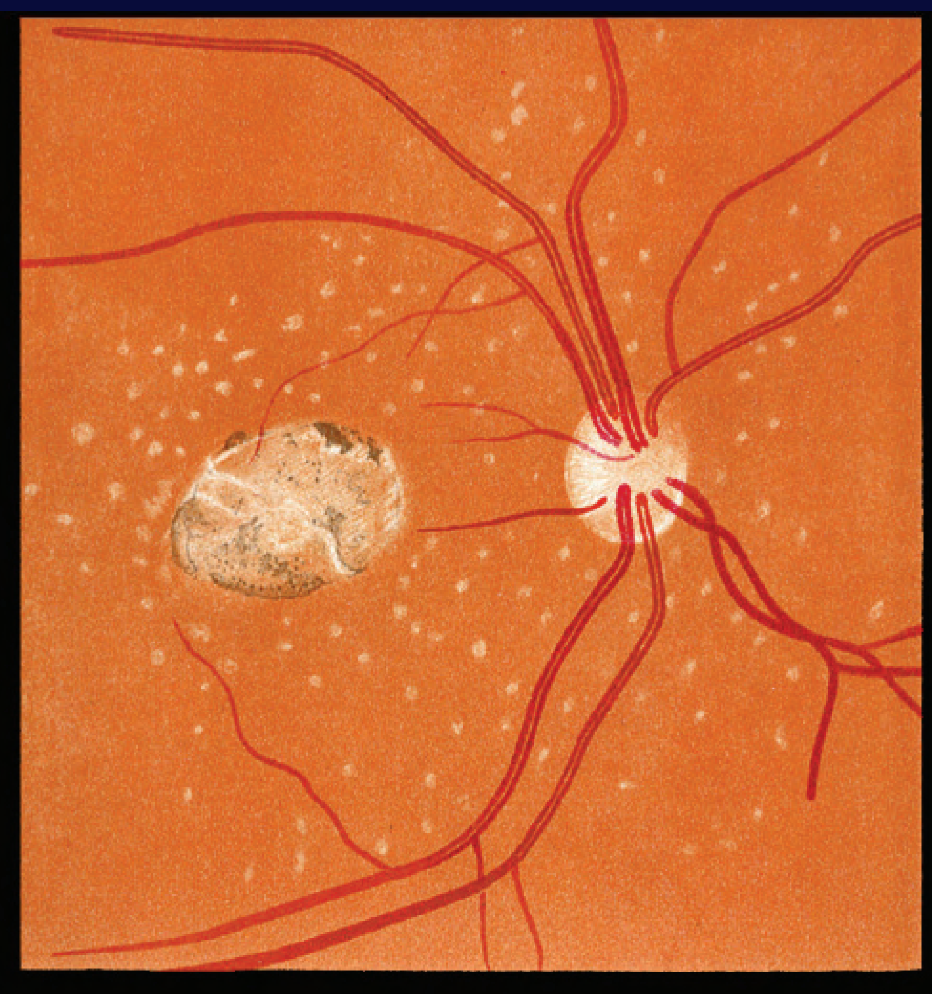


*Fig. 2.* Henry N

- Rosehr revoit 50 ans plus tard deux des sept patients de la publication princeps de Stargardt (famille H.) :

- Pour Dorothée  H., qui a 70 ans, il conclut que ce n’est pas une simple maculopathie  mais d’une affection rétinienne globale  avec pigments périphériques: Ils ne se plaignent pas d'héméralopie ou de perte de la vision périphérique. Dorothée a des artères rétrécies et des antécédents d'hypertension artérielle. Mais le principal de l’observation est l’apparition au pôle postérieur d’une large dégénérescence maculaire au niveau de laquelle on observe des pigments et une atrophie vasculaire choroïdienne. En périphérie, on trouve des plages avec de gros amas de pigments profonds. Le champ visuel périphérique est légèrement rétréci.

- Pour, Marie H. sa sœur, âgée de 62 ans, il trouve au fond d’œil une large zone de dégénérescence maculaire atrophique avec atteinte vasculaire choroïdienne. En périphérie aucune modification à type de plages de pigments n’est observée.

# Publication de Rosehr en 1953 (Dorothea H. 50 ans après)



Aus der Univ.-Augenklinik Kiel (Direktor: Prof. Dr. A. Meesmann)

## Über den weiteren Verlauf der von Stargardt und Behr beschriebenen familiären Degeneration der Makula

Von Dr. **K. Rosehr,** Assistenzarzt der Klinik

Mit 5 Abbildungen

Wir hatten Gelegenheit, 2 Geschwister der Familie H. nachzuuntersuchen, die erstmalig 1903 von Stargardt und 1917 bzw. 1920 von Behr als klassische Beispiele für die familiäre, hereditäre Degeneration der Makula beschrieben wurden. Es ergab sich hierdurch die seltene Möglichkeit, die Entwicklung dieses Krankheitsbildes über 50 Jahre verfolgen zu können. Von den 4 Geschwistern Dorothea, Paul, Wilhelmine und Marie H. leben noch die älteste und jüngste, Dorothea und Marie, heute 70 und 63 Jahre alt. Von Dorothea H. ist eine Abbildung in der ersten Veröffentlichung Stargardts vorhanden, von Marie H. liegt kein Bild von früher vor. Zunächst werden die Untersuchungsbefunde der Schwestern von 1903 und 1953 einander gegenübergestellt. Blutsverwandtschaft der Eltern oder Augenerkrankungen lagen in der Familie nicht vor.

Dorothea H.: Bemerkt seit dem 14. Lebensjahr eine zunehmende Verschlechterung des Sehvermögens.

| | |
|---|---|
| 1903 (20 Jahre) R = $^{4}/_{36}$, | L = $^{5}/_{36}$ (—1,0), |
| 1917 (34 Jahre) R = $^{3}/_{60}$—$^{3}/_{36}$, | L = $^{3}/_{60}$—$^{3}/_{36}$, |
| 1920 (37 Jahre) R = $^{3}/_{60}$, | L = $^{3}/_{60}$ (fixiert bds. exz.). |
| 1953 (70 Jahre) R = 2,0 = $^{1}/_{25}$, | L = —2,0 = $^{1}/_{25}$. |

Vorderer Augenabschnitt: 1903/20 normal, 1953 Katarakta senil. incip. bds. hintere Schalentrübung. Pupillenreaktion auf Licht bds. herabgesetzt. Prompte Konvergenzreaktion.

Gesichtsfeld: 1903 bei normalen Außengrenzen bds. Zentralskotom für Rot und Grün. etwa 10—15°. Rechts relatives Skotom für Weiß, etwa 5°. 1953 unwesentliche periphere Einengung für Weiß, rechts Einengung für Grün und Rot auf etwa 5° (Maggiore).

Augenhintergrund: s. Legende zu Abb. 1 und 2.

Marie H.:

Sehschärfe: 1903 (12 Jahre) R = $^{5}/_{15}$ (+ 2,0 cyl),
1917 (26 Jahre) R = $^{3}/_{60}$—$^{3}/_{36}$,
L = $^{5}/_{15}$ (+ 2,0 cyl),
L = $^{3}/_{60}$—$^{3}/_{36}$,
1953 (62 Jahre) liest Zeitungsüberschriften mit Lupe.

Vorderer Augenabschnitt: 1903/53 keine Besonderheiten.





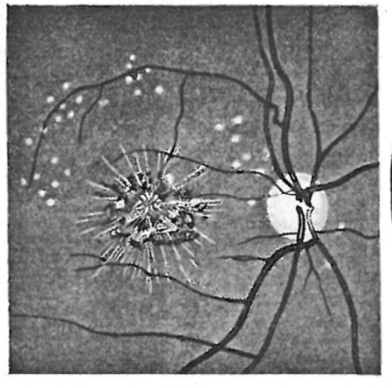


Abb. 1



Abb. 2

Abb. 1. Dorothea H., 1903. Auf beiden Augen fast der gleiche Befund: In der Makulagegend eine große Anzahl kleiner, schmutziggraugelber Fleckchen, die z. T. konfluieren. Dazwischen Pigmenthäufchen von unregelmäßiger Form, nur stellenweise knochenkörperchenartig. Der Bezirk hat eine Ausdehnung von $1^{1}/_{2}$—2 Papillendurchmesser und ist unscharf begrenzt. Im Zentrum feinste weiße Stippchen mit radiär ausstrahlenden feinsten weißen Streifen. In der Umgebung der Arteria und Vena temporalis eine große Zahl kleiner weißer Flecke, geringe temporale Abblassung der Papille. Netzhautgefäße normal, Netzhautperipherie normal Mottes pigmentaires

Abb. 2. Dorothea H., 1953. Bds. großer mit starken Pigmentverklumpungen durchsetzter Herd am hinteren Pol. Atrophie der Aderhaut, deren Gefäße z. T. noch sichtbar sind. Der Prozeß nimmt den ganzen Raum zwischen der Arteria retinae temp. sup. und inf. ein. Die Netzhautgefäße ziehen unbeeinflußt über diesen Bezirk hinweg und sind wie am übrigen Fundus stark geschlängelt. Arterien ziemlich eng, die Relation zugunsten der Venen verschoben (Fundus hypertonicus). Papille im ganzen blaß, Grenzen unscharf, in der Netzhautperipherie mehrfach Pigmentansammlungen, die meistens im Verlauf der feinsten Gefäßästchen zu finden sind, dazwischen drusenartige Gebilde

Accumulation de pigments en rétine périphérique

# BIOLOGIE MOLECULAIRE

**La biologie moléculaire modifie le concept de la maladie de Stargardt en permetttant d'authentifier ses différentes formes (sévères, précoces, tardives et parfois associées à d'autres gènes).**

**Elle améliore la compréhension du mécanisme physiopathologique et biochimique impliqué dans la maladie avec la formation de dépôts toxiques de lipofuscine (taches flavimaculées).**

**Elle a permis de séparer les formes dominantes à expression variable des formes récessives et donc la découverte du gène ELOVL4.**

# Plusieurs gènes pour la Maladie de Stargardt?

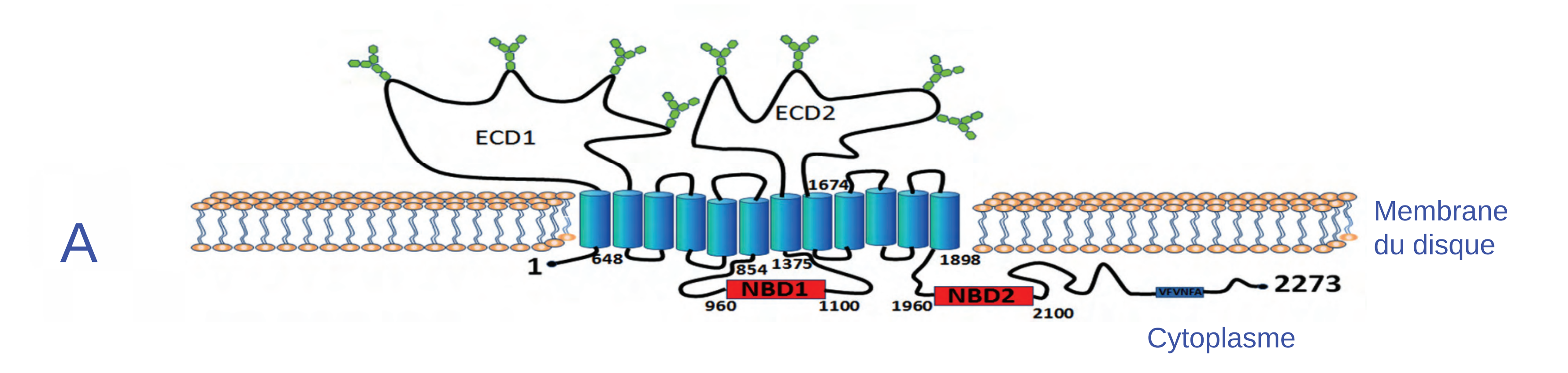
- Récessive autosomique
  - Gène localisé en 1p12-p13 (Kaplan et al, 1993)
  - Gène ABCA4 (Allikmets et al, 1997)
  - Transporteur spécifique du photorécepteur avec cassette liée à l'ATP (transporte le sel de rétinal)

- Quelques familles dominantes autosomiques (autre gène)
  - Gène localisé en 6q11-q15 (Stone et al, 1994)
  - Gène ELOVL4 (Bernstein ( Allikmet ) et al, Maugeri (Zhang), et al, 2001)
  - La forme dominante est à considérer comme "Stargardt –like" et non Stargardt

Les deux gènes (ABCA4 et ELOVL4) codent pour des protéines transmembranaires
La pénétrance et l'expression est variable pour le gène ELOVL4.

(d'autres gènes auraient également de près ou de loin l'expression de la maladie de Stargardt classique: CNGB3 8q21-q22 AR, PROM1 4p15.3 AD)

# Structure du transporteur ABCA4, glycoprotéine transmembranaire







TMD= partie transmembranaire, NBD1 Zone de liaison nucléotide, ECD domaine extra-cellulaire

**A: Représentation simplifiée dans l'espace de la protéine , B: Représentation simplifiée linéaire**

**La protéine ABCR est constituée de 2273 acides aminés.**

**Elle comporte 2 domaines transmembranaires (EDC) et 2 domaines liant à l'ATP (NBD)**

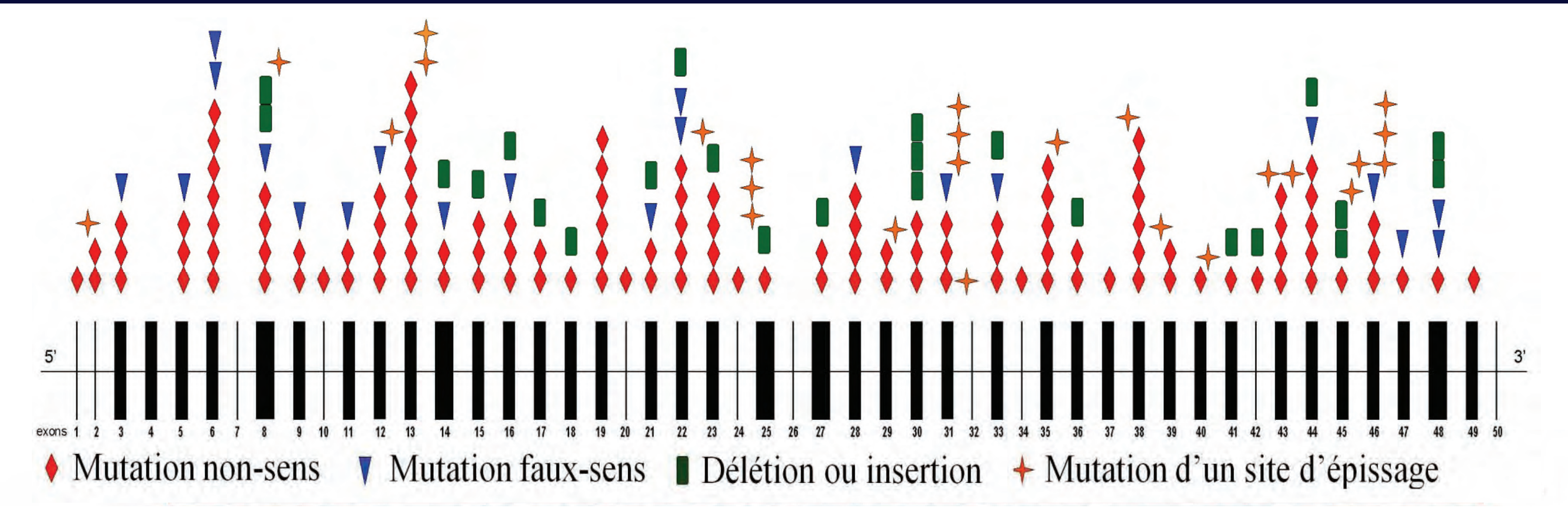
**Les autres membres de la famille ABCA ont une topographie similaire**

# Les mutations sur le gène et leur répartition

**En général la sévérité d'une mutation dépend de sa nature et de sa localisation. Plus une mutation est sévère, plus l'affection est grave et précoce.**

**Pour ABCA4 les mutations sont réparties sur l'ensemble du gène, et une mutation située dans les régions conservées de liaison de l 'ATP n'est pas forcément associée à une forme grave.**

**Les mutations mises en évidence sont réparties sur l'ensemble de la protéine (faux-sens, non-sens, délétion, insertion, mutations introniques).**




Gène ABCA4 avec ses 6819 nucléotides répartis en 50 exons 49 introns et 98 jonctions intron-exon qui représentent 150kb.

Représentation simplifiée linéaire du gène avec ses exons. Les mutations observées en biologie moléculaire au CHRU de Lille sont bien réparties sur l'ensemble du gène qu'elles soient sévères ou non.

# Le  déficit d'ABCA4 produit un excès de lipofuscine

Le cycle régénérateur du rétinal tout-trans
avec ABCA4 fonctionnel

Dans la photo transduction le photon conduit à l'isomérisation du rétinal de sa forme 11-cis (vit A) en tout-trans  ce qui modifie la rhodopsine RHO (et qui active la transduction).

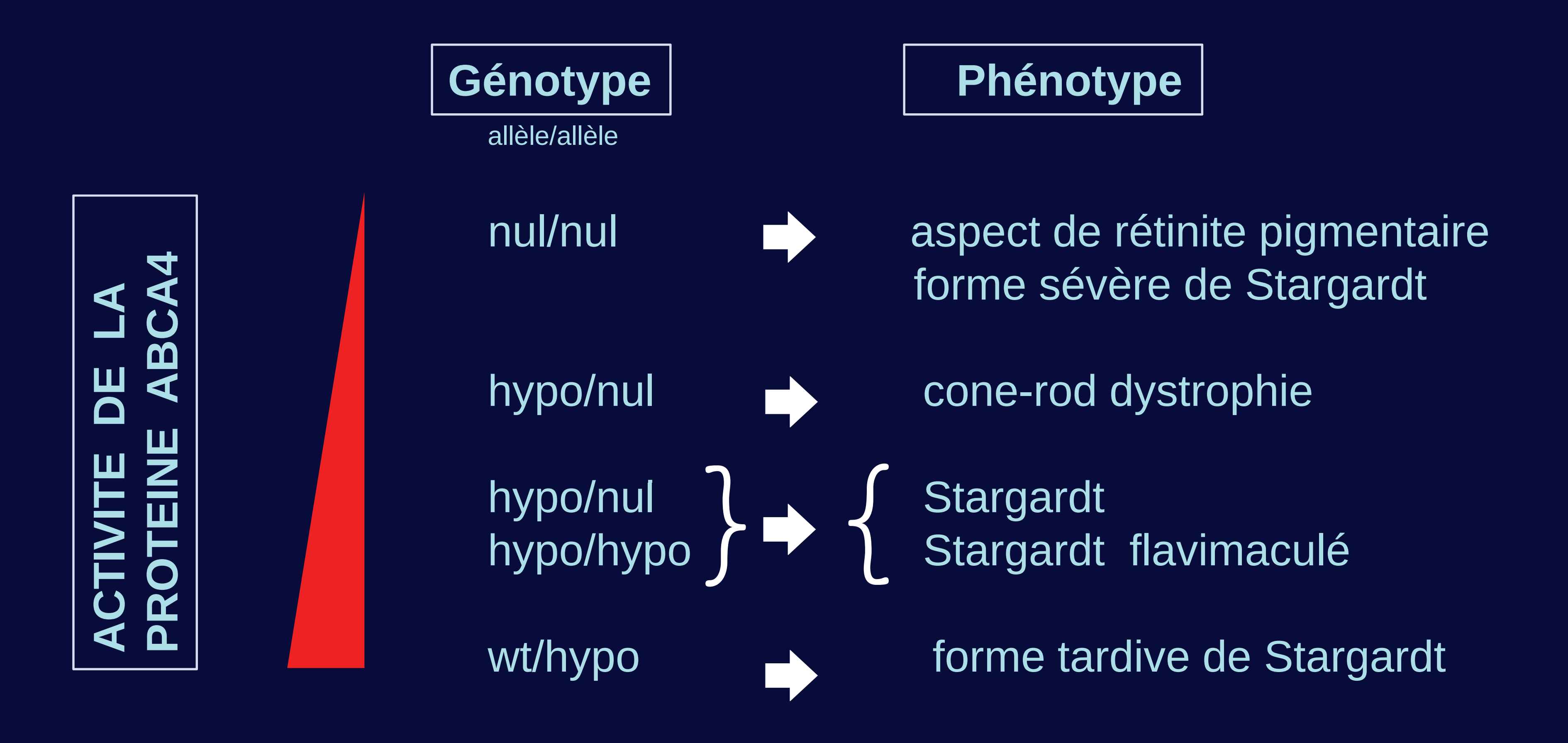
Le rétinal tout-trans, associé à un phospholipide membranaire pour former le N-Ret-PE (N-rétinylidène phosphatydyl éthanolamine), sort du disque vers le cytoplasme  (grâce  au transporteur ABCA4) où il est réduit par une déshydrogénase en tout-trans retinol puis absorbé par l'EP et à nouveau transformé en tout-trans rétinal.

# Le cycle régénérateur du tout-trans rétinal perturbé et ses conséquences

Si la protéine ABCA4 est déficiente, elle ne transporte pas le N-Ret-PE. Ce N-Ret-PE s'accumule alors dans les disques du segment externe des cellules visuelles. Le N-Ret-PE, en excès, fusionne alors avec une seconde molécule de tout-trans retinal pour former le sel A2E (N-rétinylidène-N-réthinyléthanolamine), constituant fluorescent de la lipofuscine. L'épithélium pigmentaire phagolyse ces disques avec accumulation de A2E.

C'est le début d'une apoptose, le sel A2E perturbe dans les mitochondries l'interaction de la cytochrome oxydase avec le cytochrome c; les mitochondries libèrent le cytochrome c, ce qui active des protéases et qui lysent la cellule. Les photorécepteurs souffrent et disparaissent en premier (OCT).

# La logique d'une corrélation génotype-phénotype




**Un allèle est dit « nul » lorsqu'il est le siège d 'une mutation sévère responsable d 'une protéine non fonctionnelle (codon stop, mutations d 'épissage, délétions, insertions et certaines mutations faux-sens). Un allèle est qualifié d 'hypomorphe (Shroyer et coll.) quand il est responsable de la traduction d 'une protéine moins fonctionnelle.**

WT=Wild type=normal

# Différents aspects de la maladie et gravité

(maladie de Stargardt = Fundus flavimaculatus)

## Selon le fond d'œil

- Dystrophie maculaire
- Cone–rod dystrophie
- Rétinite pigmentaire

## Selon l'âge d'apparition

- Formes juvéniles
- Formes de l'adulte jeune
- Formes tardives



Evolutivité

## Les facteurs de gravité

- Précocité, photophobie
- ERG altéré
- Vision des couleurs altérée

# Différents aspects du gène ABCA4

- Hétérozygotes
- Forme classique
- Forme tardive
- Formes sévères
- Complications

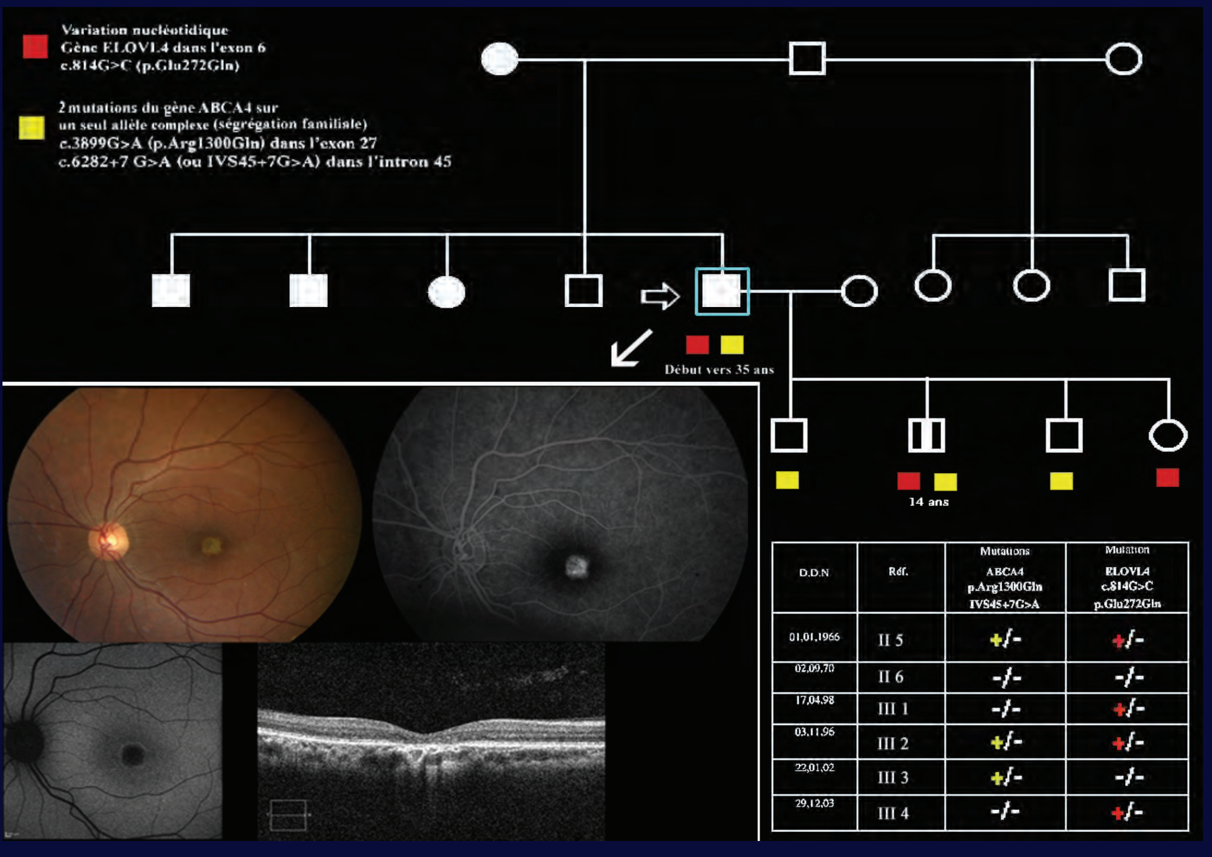
# Les hétérozygotes

La fréquence des hétérozygotes ABCA4 est importante puisqu'elle peut aller dans certaines populations jusqu'à 1/22.

❖DMLA et hétérozygotes ABCA4:
Une étude récente a montré que le rôle d' ABCA4 dans l'apparition de la DMLA reste incertain, mais la possibilité que ce gène soit un facteur de DMLA dans un petit nombre de patients ne peut être exclue (Haddad 2006). Le gène ELOV4 aurait un rôle un peu plus déterminant (Conley 2005).

❖ELOVL4 et hétérozygotes ABCA4 parfois digénisme ou oligogénisme :
L'association d'une mutation ABCA4 sur un seul allèle (hétérozygotisme) avec le gène ELOVL4 peut modifier l'expression de la dystrophie rétinienne Zhang K et coll 1999 et BERNSTEIN et coll 2001 ).

# Hétérozygotes avec complexité d’expression



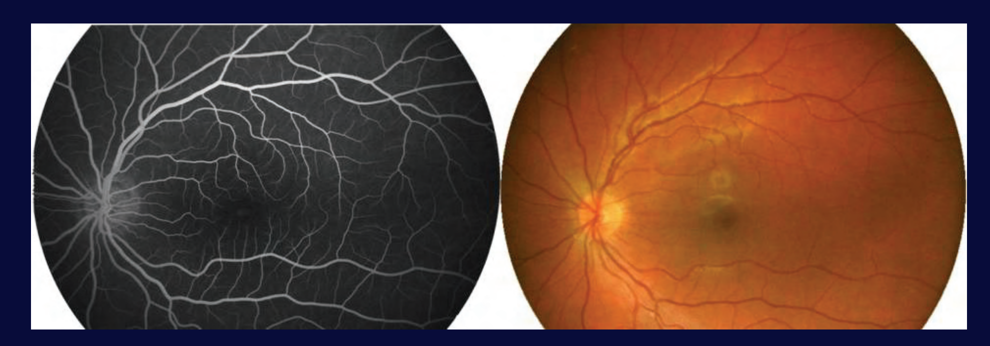

| D.D.N | Réf. | Mutations ABCA4 p.Arg1300Gln IVS45+7G>A | Mutation ELOVL4 c.814G>C p.Glu272Gln |
|---|---|---|---|
| 01,01,1966 | II 5 | +/- | +/- |
| 02,09,70 | II 6 | -/- | -/- |
| 17,04,98 | III 1 | -/- | +/- |
| 03,11,96 | III 2 | +/- | +/- |
| 22,01,02 | III 3 | +/- | -/- |
| 29,12,03 | III 4 | -/- | +/- |

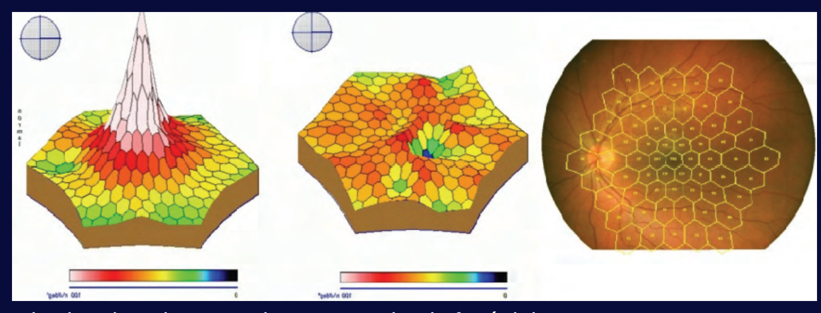
“Independent mutations in *ABCR* and *ELOVL4* result in a similar (STGD) phenotype; *ABCR* function is directly dependent on the membrane lipid environment,21 which, we hypothesize, is determined in part by ELOVL4 function; and, as we have previously shown, a 6q14- linked patient with ad STGD who is a heterozygous carrier of a variant *ABCR* allele exhibits more severe phenotype than his siblings. ( Zhang K, Kniazeva M, Hutchinson A, Han M, Dean M, Allikmets R. The ABCR gene in recessive and dominant Stargardt diseases: a genetic pathway in macular degeneration. *Genomics.* 1999;60: 234–237.)”

L’expression peut être sous la dépendance d’autres  facteurs ou d’autre gènes. Ici, il existe une modification du gène ELOVL4 dite variation nucléotidique qui donne une expression  mineure du gène. L’association de cette variation avec un allèle complexe porteur de deux mutations du gène ABCA4 n’est sans doute pas étrangère à cette expression. L’équipe d’ALLIKMETS a déjà observé ce type d’association  et a formulé une hypothèse en ce sens en 2001 (BERNSTEIN …ALLILMETS).

# Forme classique

- Baisse progressive bilatérale et assez rapide de l'acuité visuelle  chez l'enfant de 7 à 15 ans
- Vision des couleurs normale ou altérée d'axe rouge-vert ou bleu-jaune, rarement achromatopsie.
- Champ visuel avec scotome central plus ou moins large, relatif ➡ absolu
- Adaptation à l'obscurité normale
- ERG d'abord normal ou subnormal (rouge photopique) puis tardivement altération scotopique possible (pronostic).
- EOG normal au début puis anormal selon le degré d'altération de l'épithélium pigmentaire.
- OCT perte de la couche des cellules visuelles en fovéolaire puis maculaire …

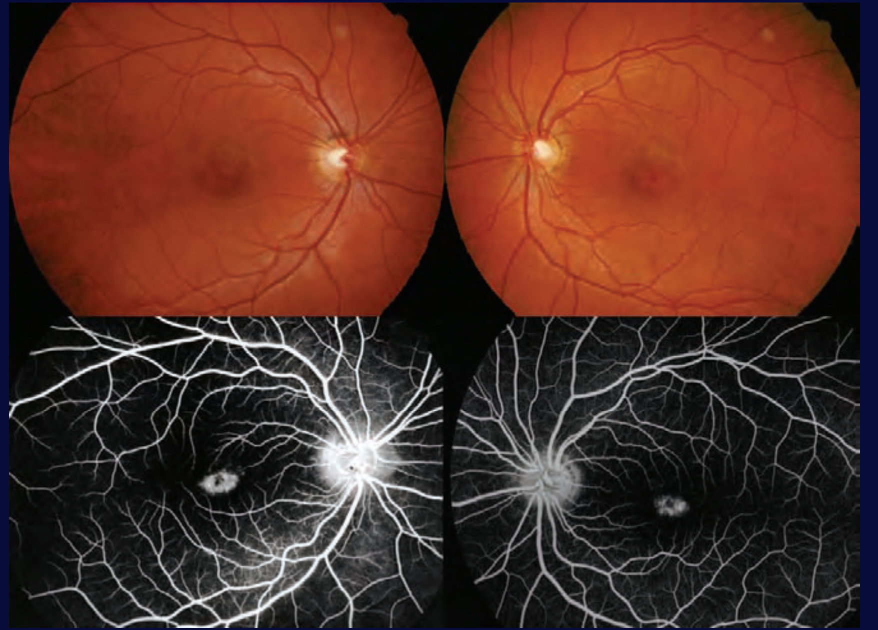




Pic chez le sujet normal

Perte du pic fovéolaire

Stade incipiens



Stade du début

# Forme classique

Carte de déficits

Valeurs de sensibilité

Carte de déficits

Valeurs de sensibilité

TEST 15 HUE STANDARD

AF 30°Mean Image (6)

Maladie au stade du début

# Forme classique

## Lésions maculaires et extra-maculaires

OCELLE

OCELLE
ÉLARGI

OEIL DE PLUME DE
QUEUE DE PAON

OEIL DE BOEUF
PETIT

OEIL DE BOEUF

ANNEAU
PÉRIMACULAIRE

ATROPHIE
RÉTINIENNE DU
POLE POSTÉRIEUR

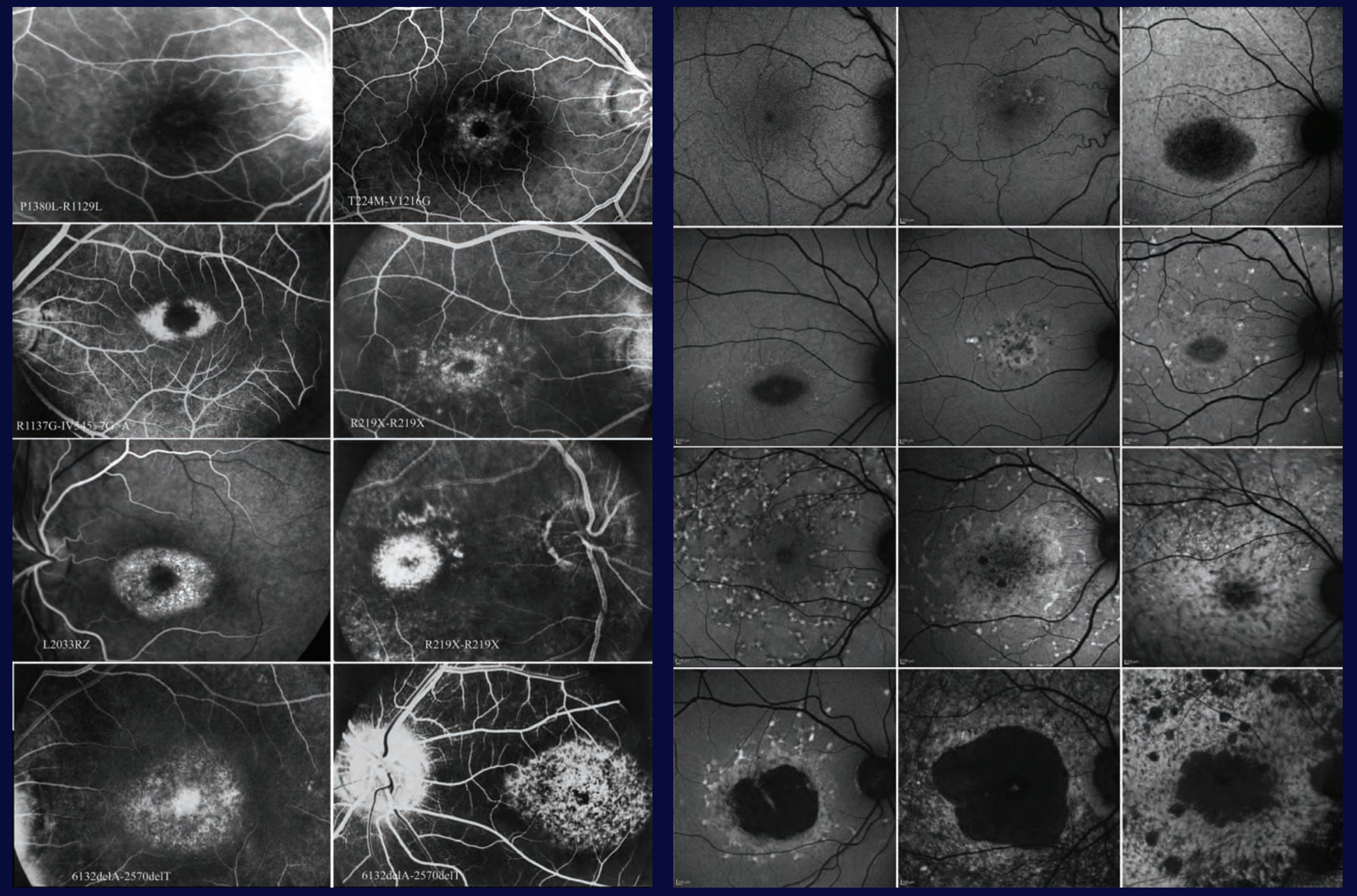
COURONNE
FLAVIMACULÉE

TACHES
FLAVIMACULÉES
ÉTENDUES A
TOUTE LA RÉTINE

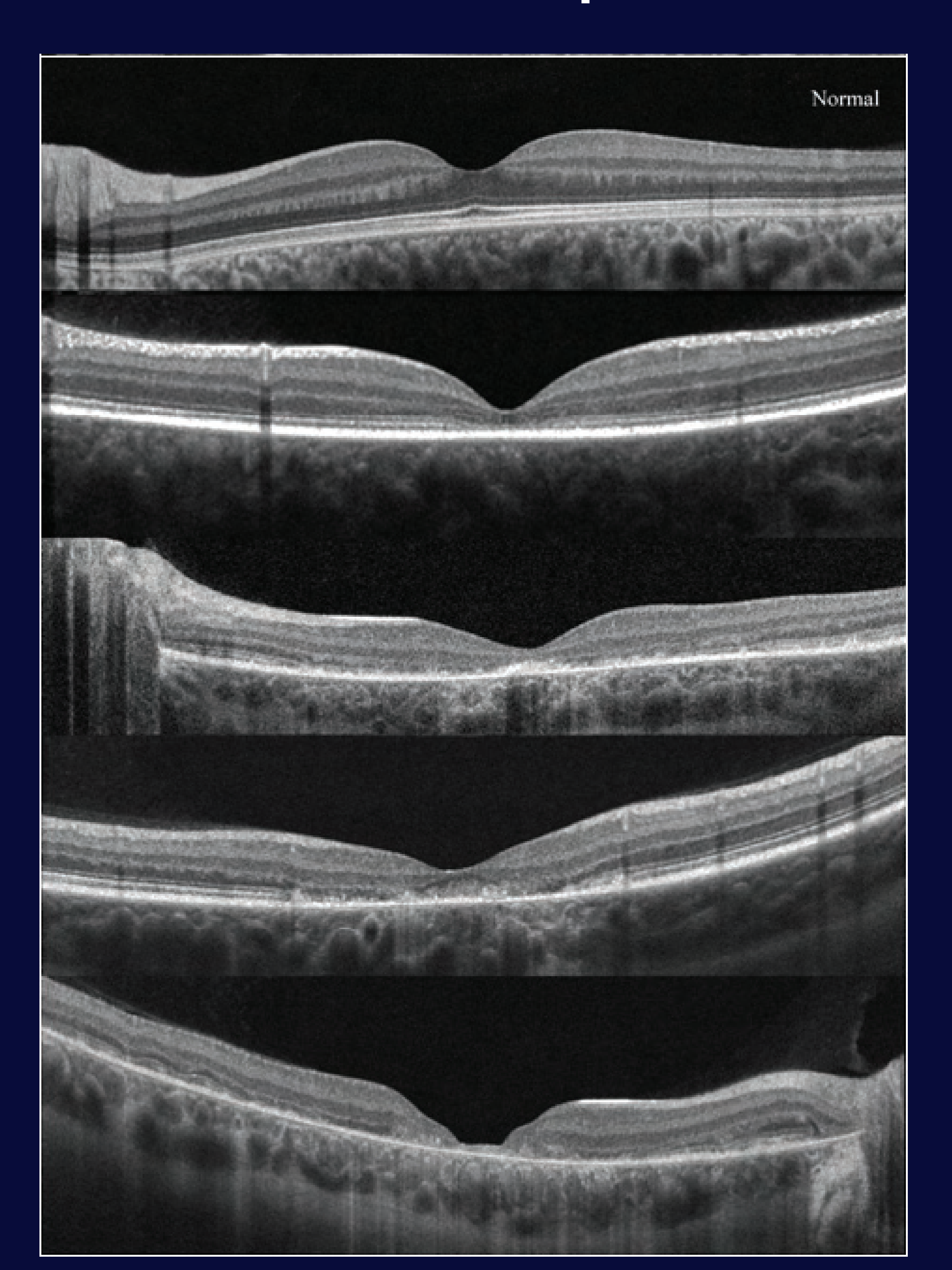
TACHES
PÉRI-MACULAIRES
ASSOCIÉES AUX AUTRES
LÉSIONS FLAVIMACULÉES

# Forme classique

## Modifications angiographiques et autofluorescence selon évolution et gravité



# Forme classique




## OCT maculaire

Altération progressive des différentes couches cellulaires

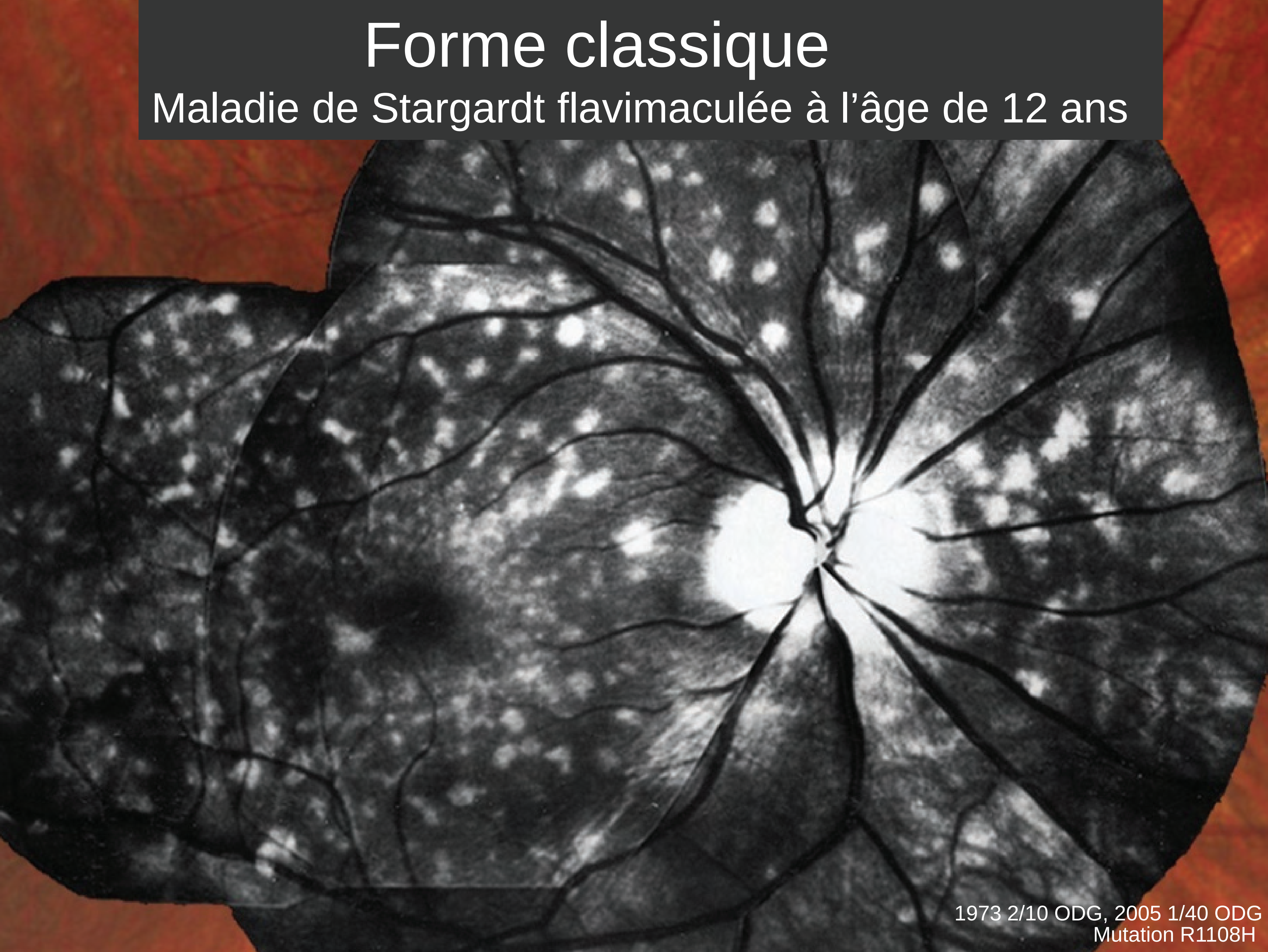
# Forme classique

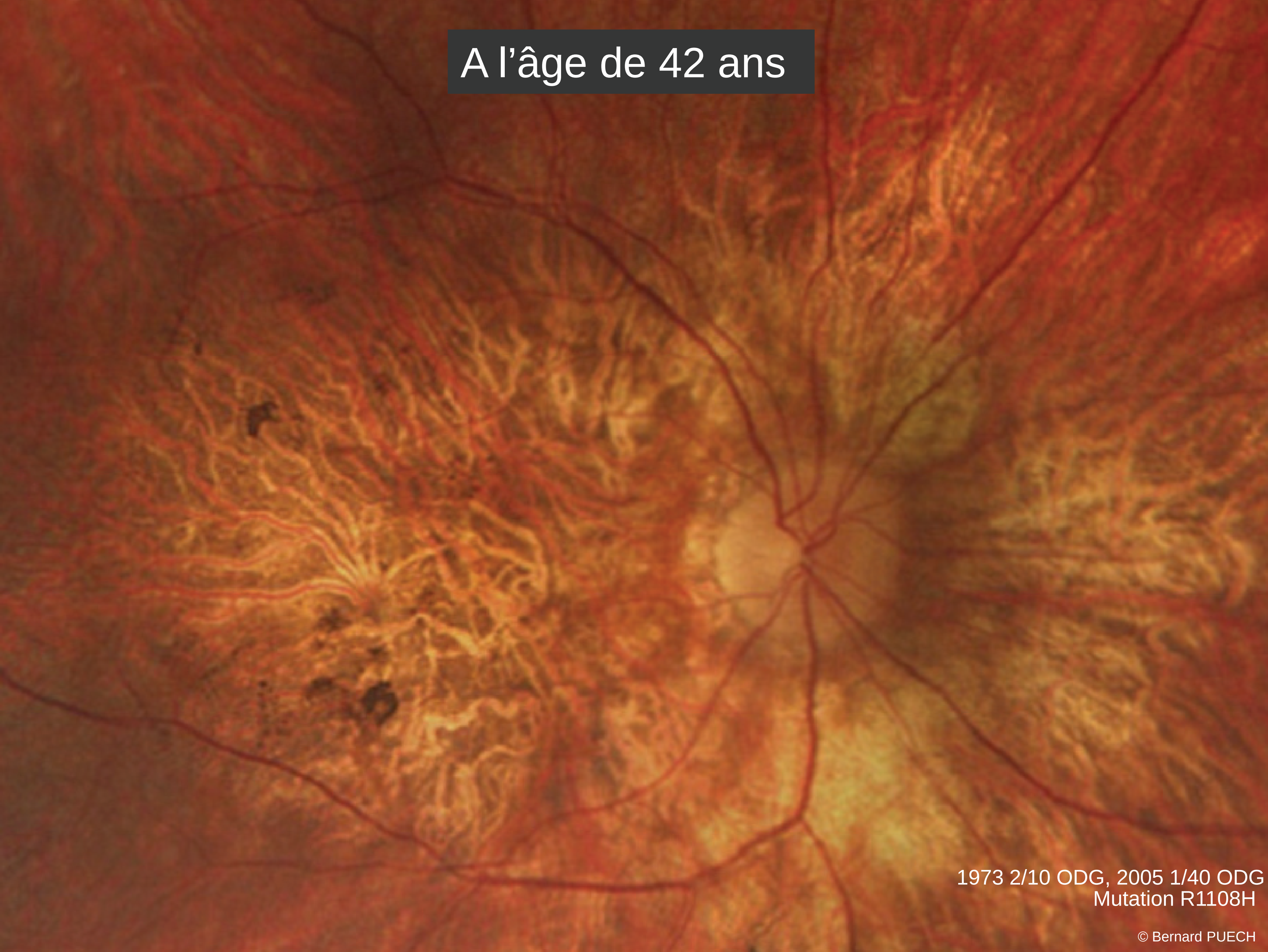
La maladie de Stargardt évolue vers une large plage d'atrophie aréolaire centrale



# Forme classique

## Maladie de Stargardt flavimaculée à l'âge de 12 ans




A l'âge de 42 ans
1973 2/10 ODG, 2005 1/40 ODG
Mutation R1108H

# Forme tardive

- Age d’apparition : 35 - 65 ans
- Progression plus lente
- Pronostic moins sévère

# Forme tardive maculaire



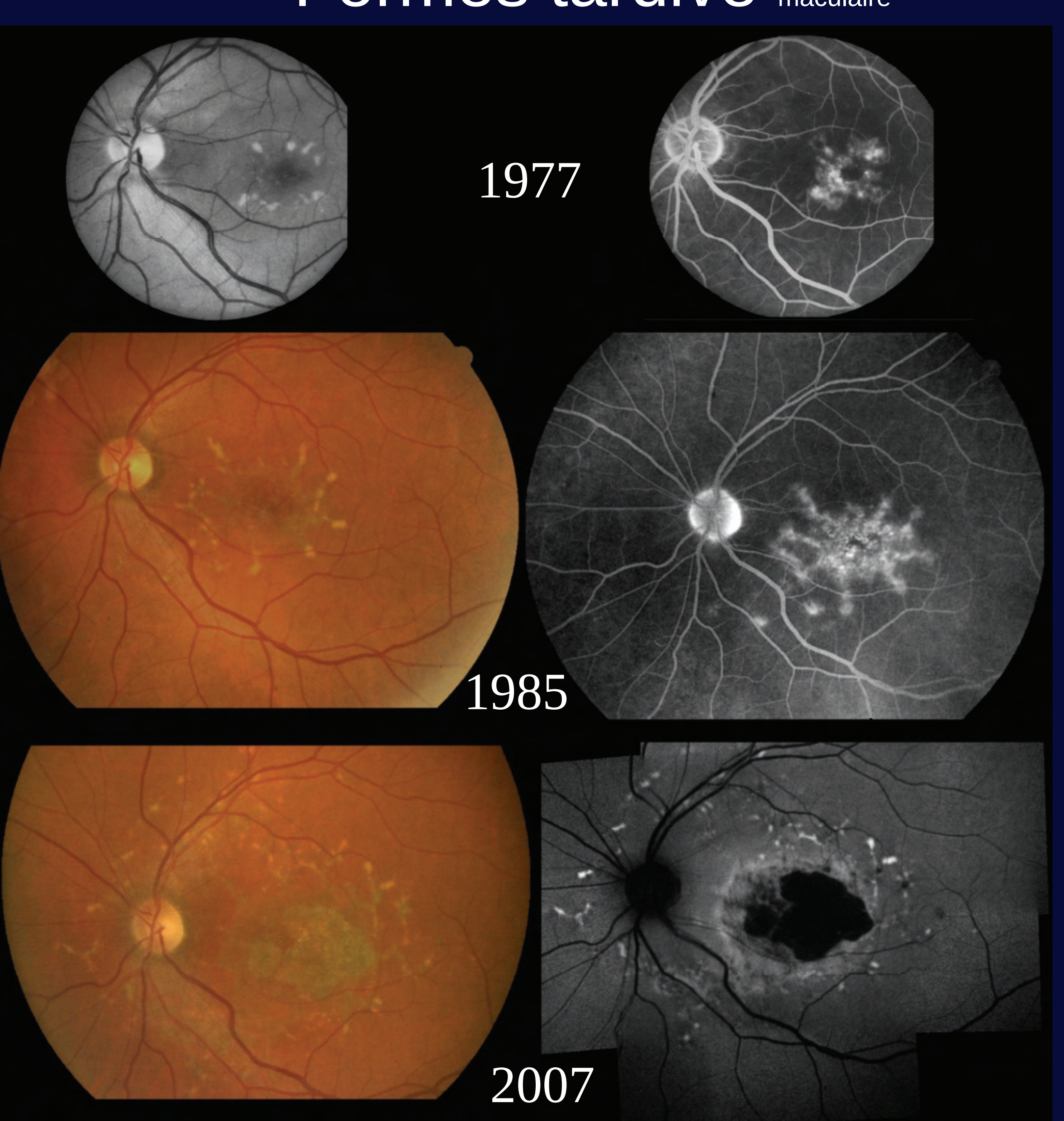



Patient de 42 ans, Stargardt tardif
10/10 OD, ERG normal

A pris de la Nivaquine 10 ans

Mut. G863A et R1108C

# Formes tardive maculaire




Patient de 62 ans
Le diagnostic de maladie de Stargardt a été porté à l’âge de 40 ans

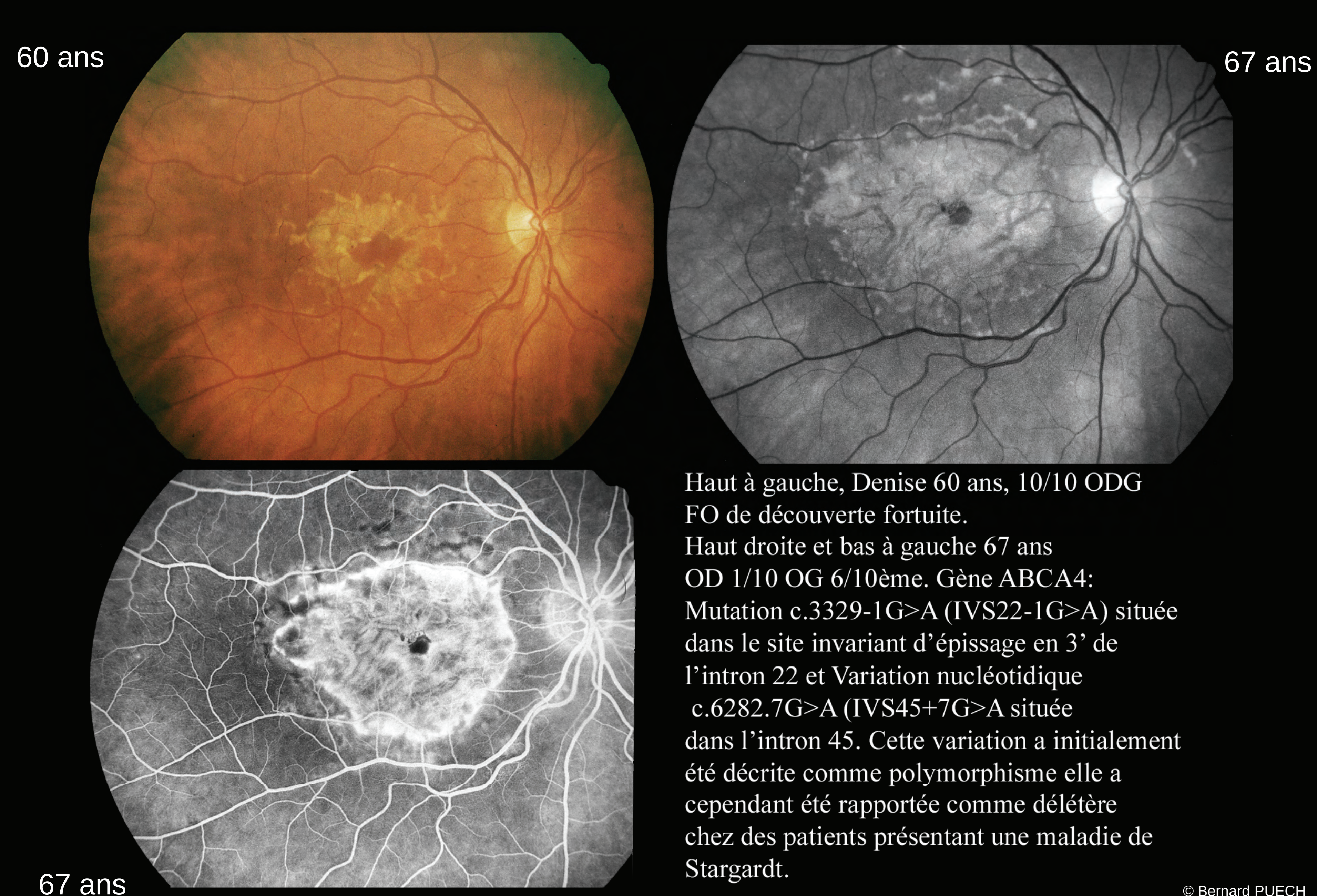
Atrophie aréolaire maculaire secondaire

AV en 2007

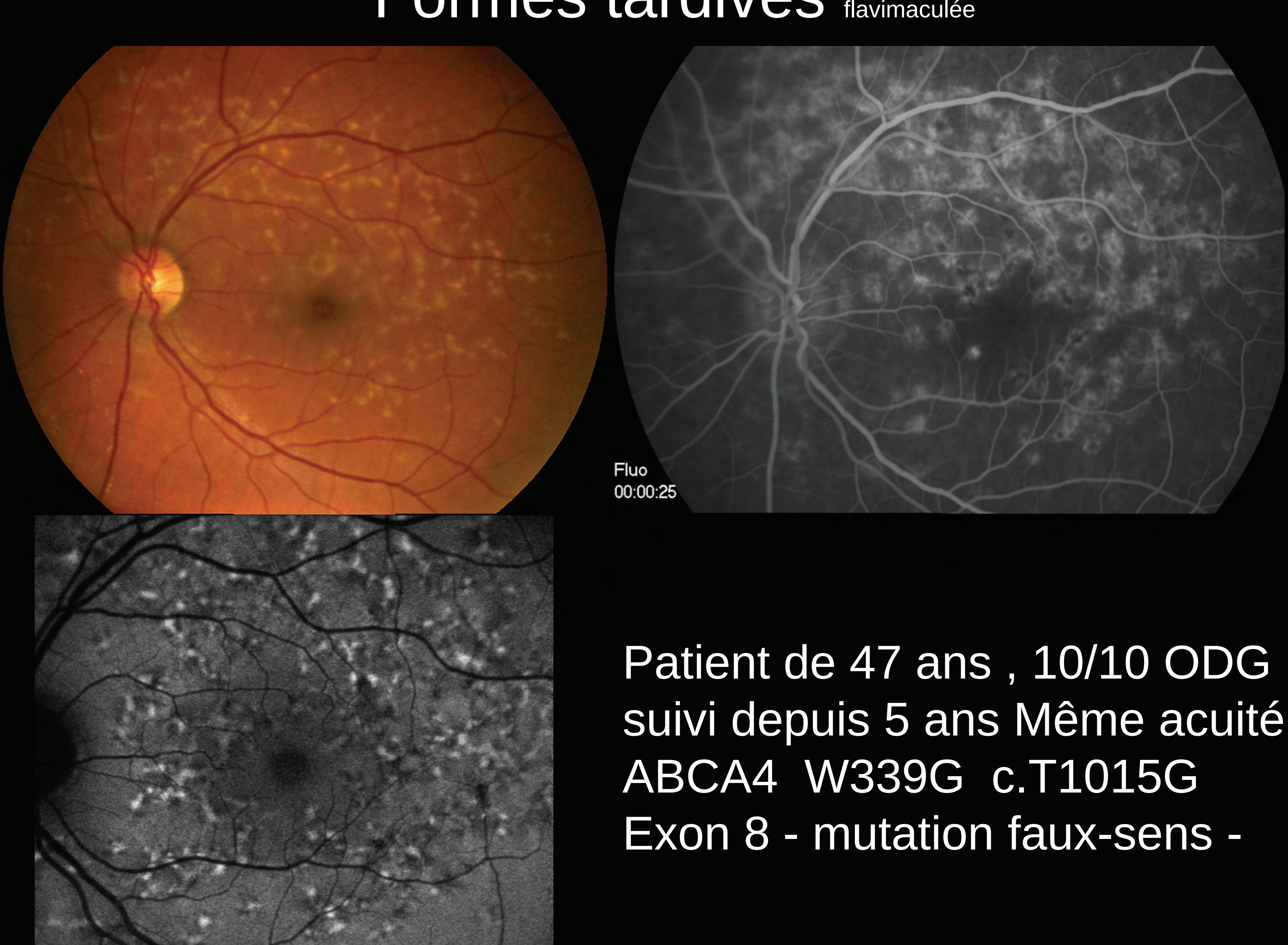
1/20ème ODG

Mutations :
Exon 11 c.1411 G>A (p.Glu471Lys)
Exon 17 c.2588G>C (p.Gly863Ala)

# Formes tardives maculaire

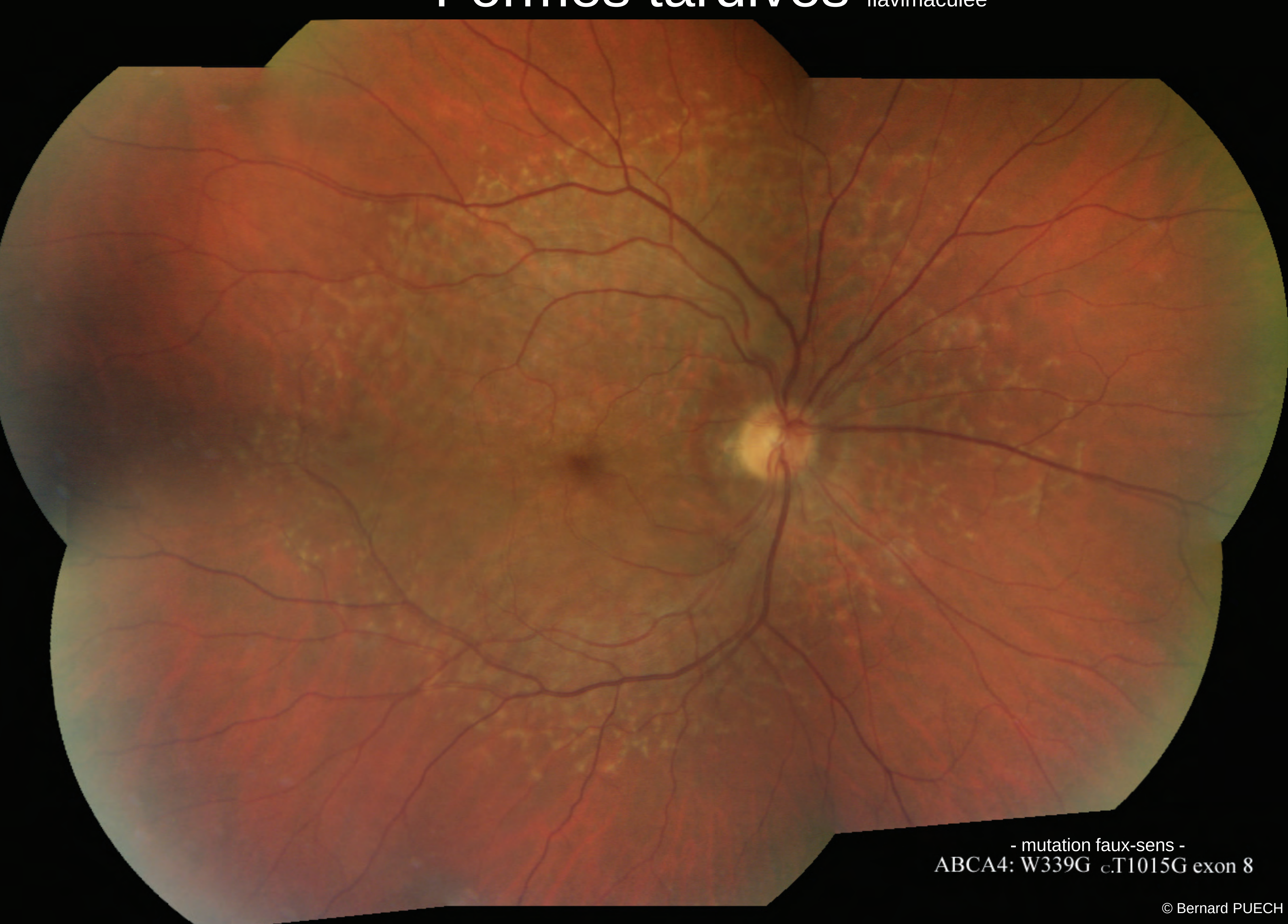


# Formes tardives flavimaculée




Patient de 47 ans , 10/10 ODG
suivi depuis 5 ans Même acuité
ABCA4 W339G c.T1015G
Exon 8 - mutation faux-sens -

# Formes tardives flavimaculée



# Formes tardives flavimaculée

Patient de 49 ans 8/10 ODG une petite baisse de l'acuité visuelle fait découvrir une dystrophie réticulée.

Le CV est altéré: Large scotome central annulaire périfovéolaire de 5° à 30°. Il persiste un point de fixation central avec un champ large de 5 à 7°. Déficit moyen 14 dB

ERG valeurs scotopiques un peu diminuées et valeurs photopiques nettement diminuées.

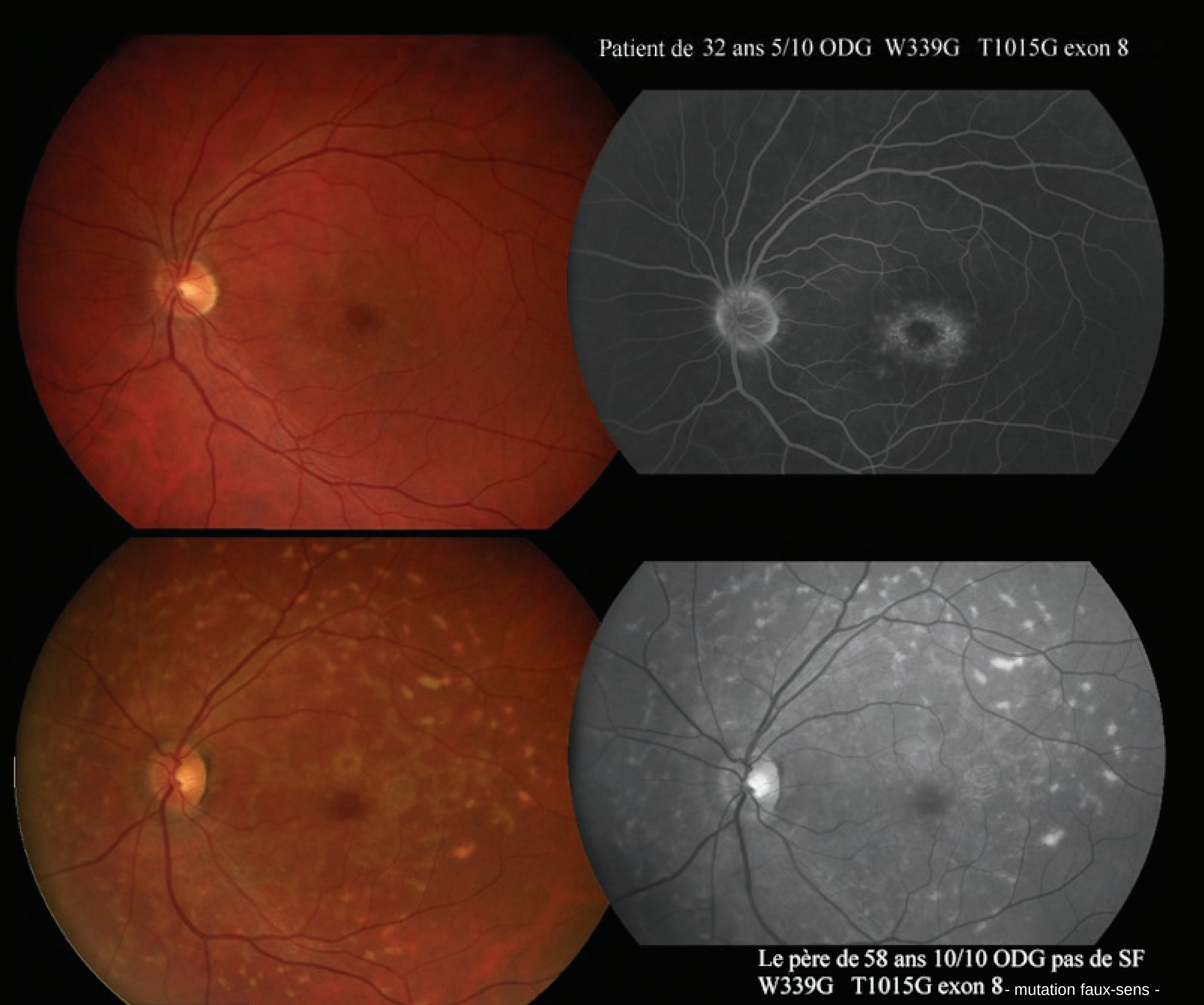
FLUO épargne péripapillaire

OCT amicissement des couches rétiniennes et micro lacunes de la couche des photorécepteurs maculaire à droite comme à gauche

Biologie moléculaire pas de mutation en PRPH2 (RDS périphérine)

Mutation ABCA4:
Exon 8 W339G c.T1015G

# Formes tardives flavimaculée



- mutation faux-sens -

# Forme sévère

a) L'ERG est un excellent l'indicateur de sévérité

3 types d'ERG selon Lois, Holder, Bunce et al, 2001 :

- Altération sévère de l'ERG pattern et ERG plein champ normal
- Perte des réponses photopiques en plus du type 1
- Perte des réponses photopiques et scotopiques




b) Photophobie et dyschromatopsie précoces signent également les formes sévères

# Forme sévère

## Aspect clinique

26 ans

26 ans

À 13 ans

TEST 15 HUE

OG

OD

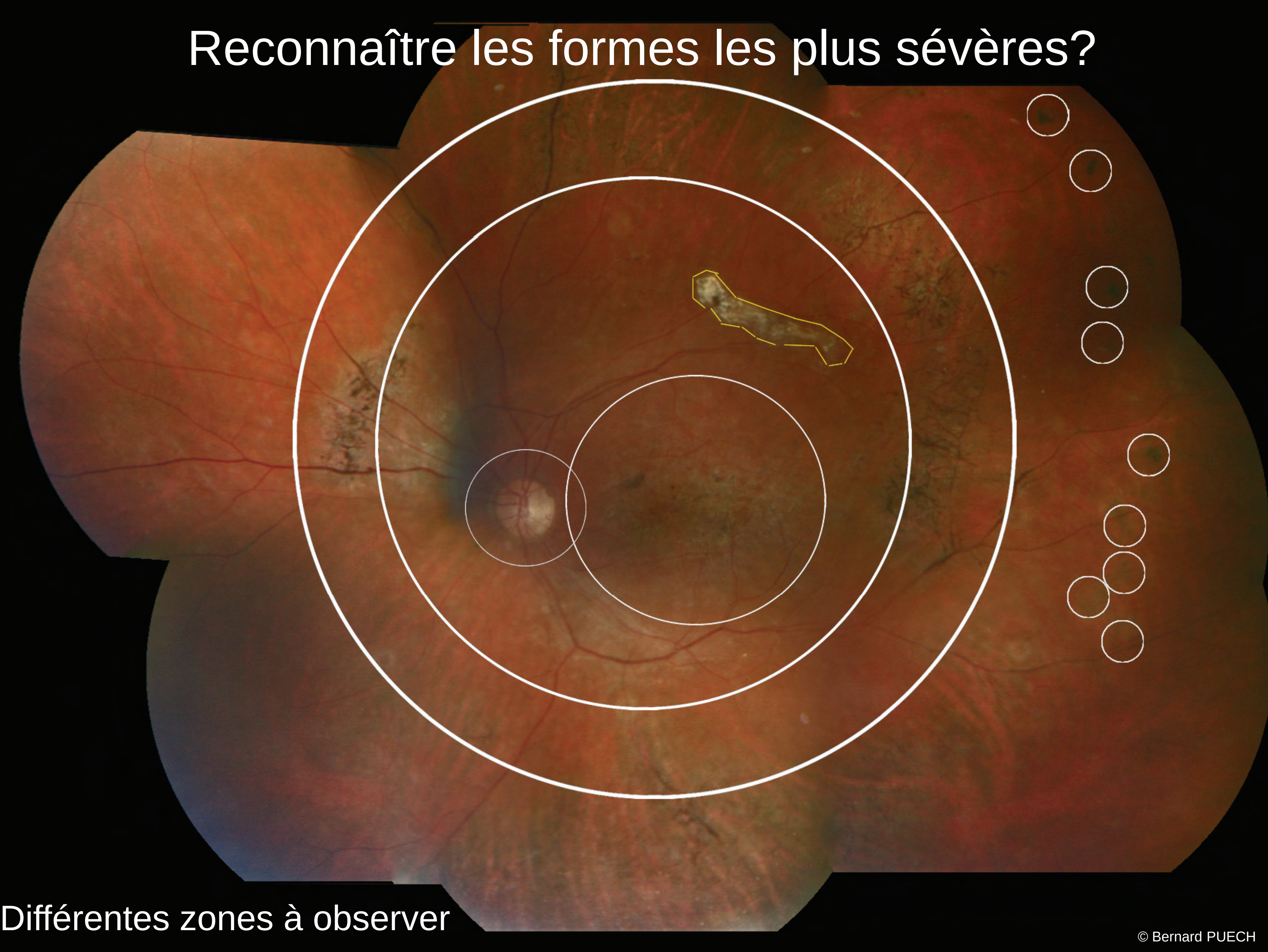
minimum = 690uV
maximum = 743uV
rapport de ARDEN = 108%

minimum = 571uV
maximum = 631uV
rapport de ARDEN = 110%

BleuScot BI
ERG-MAX BI
ERG-OSC BI
BlancPho BI
RougePho BI
ERG-FLIC BI

L949P

Stargardt, Cone-rod, RP19?


Reconnaître les formes les plus sévères?
Différentes zones à observer
© Bernard PUECH

# Reconnaître les formes les plus sévères?

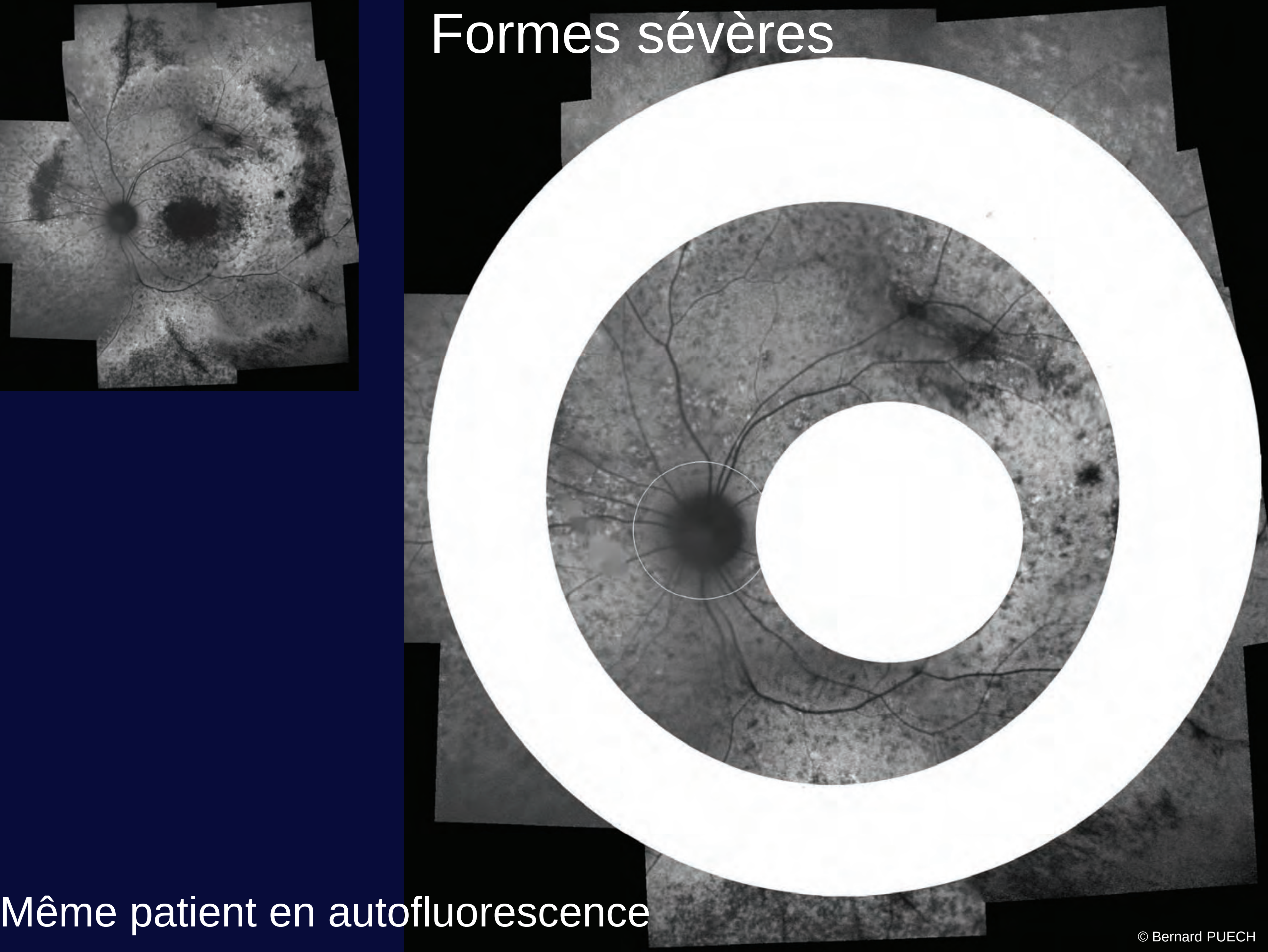



Différentes zones à observer

1 Maculopathie avec pigments
2 Epargne péripapillaire
3 Anneau de dystrophie en mi-périphérie
4 Pigments en amas grossiers à la périphérie
5 Fibrogliose rétinienne



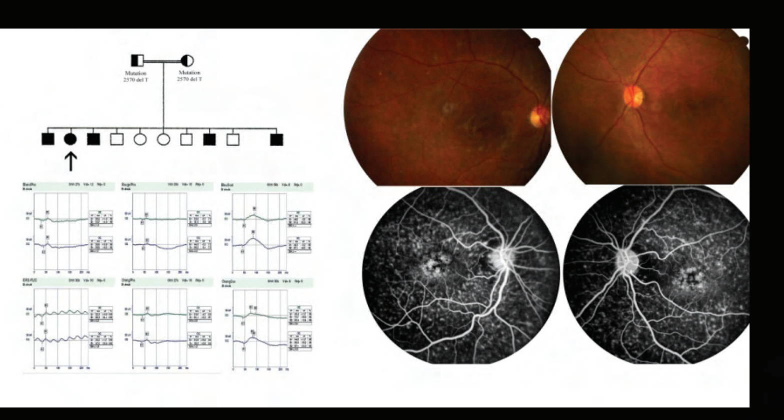
# Formes sévères



Même patient en autofluorescence

# Autre forme sévère

À 17 ans



Maladie de Stargardt diagnostiquée à l'âge de 17 ans
ERG sévèrement altéré, silence choroïdien, taches flavimaculées  (début de la maladie avant 10 ans)

À 35 ans

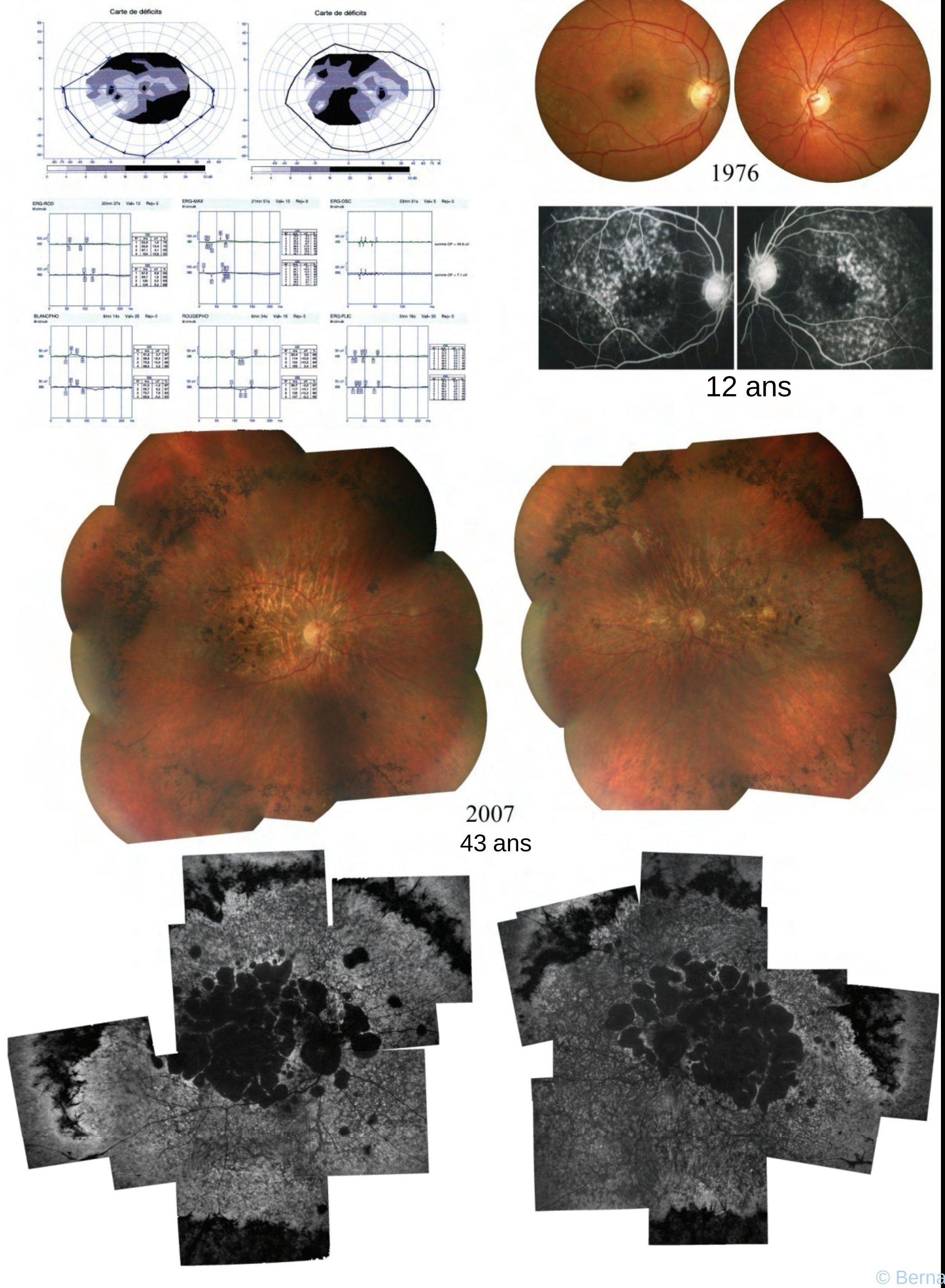
## Homozygote pour la délétion  c.5892delT (exon 42)

Pigmentations atypiques , fibrose et épargne péripapillaire

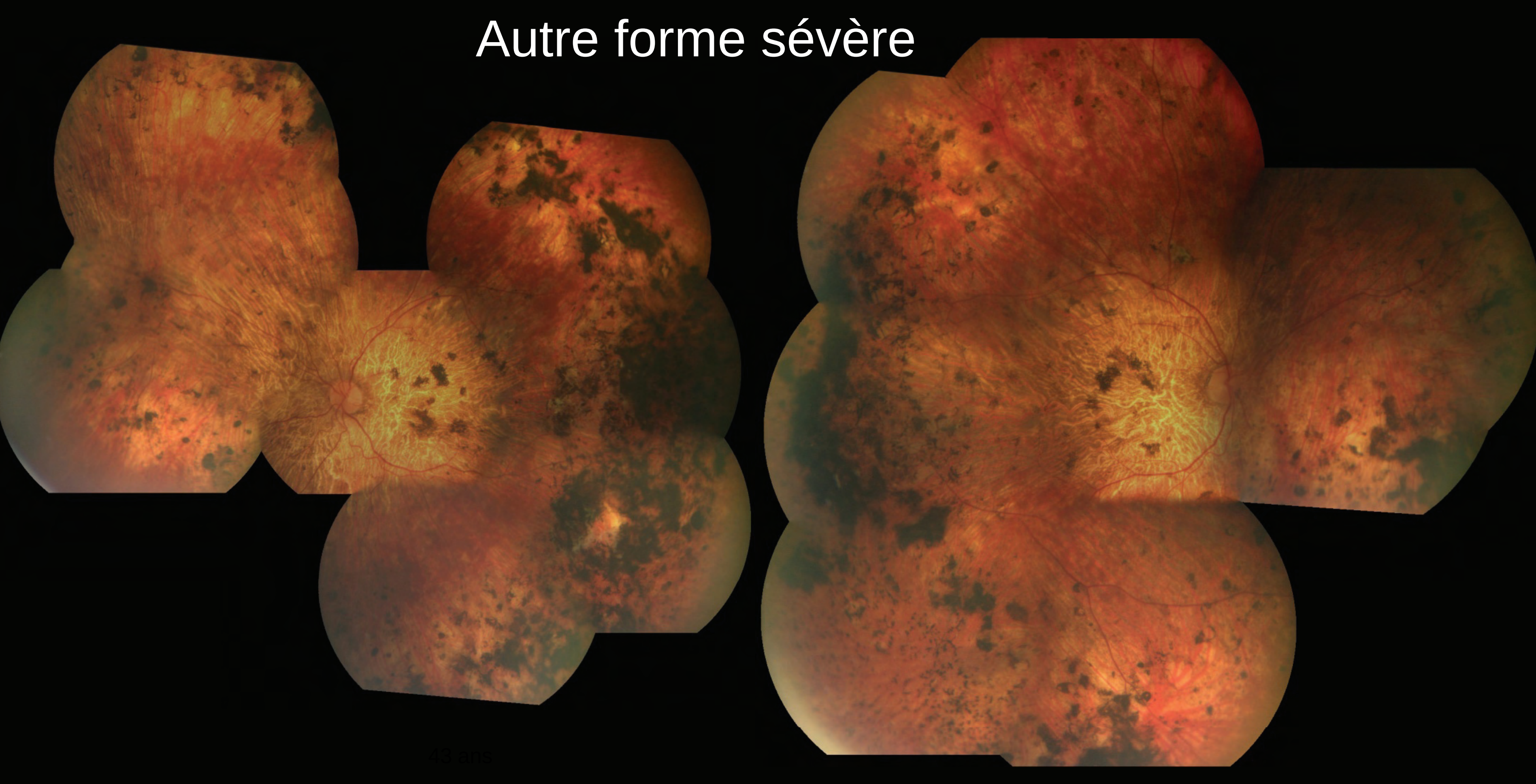
# Autre forme sévère Stargardt ou RP19?

Maladie de Stargardt dépistée à l'âge de 12 ans
Silence choroïdien , taches flavimaculées et
ERG sévèrement altéré .

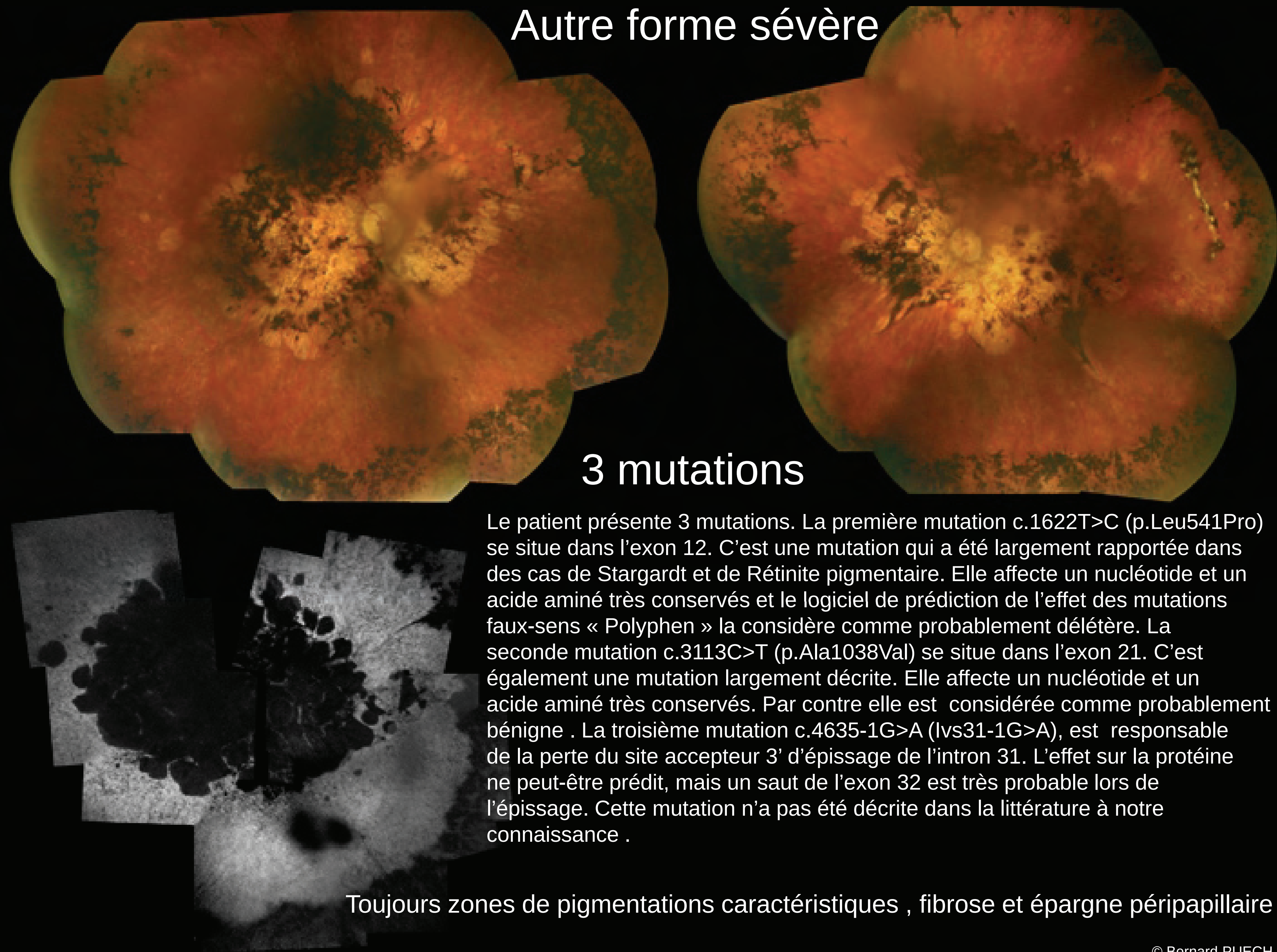
Pigmentations, fibrose et épargne péripapillaire



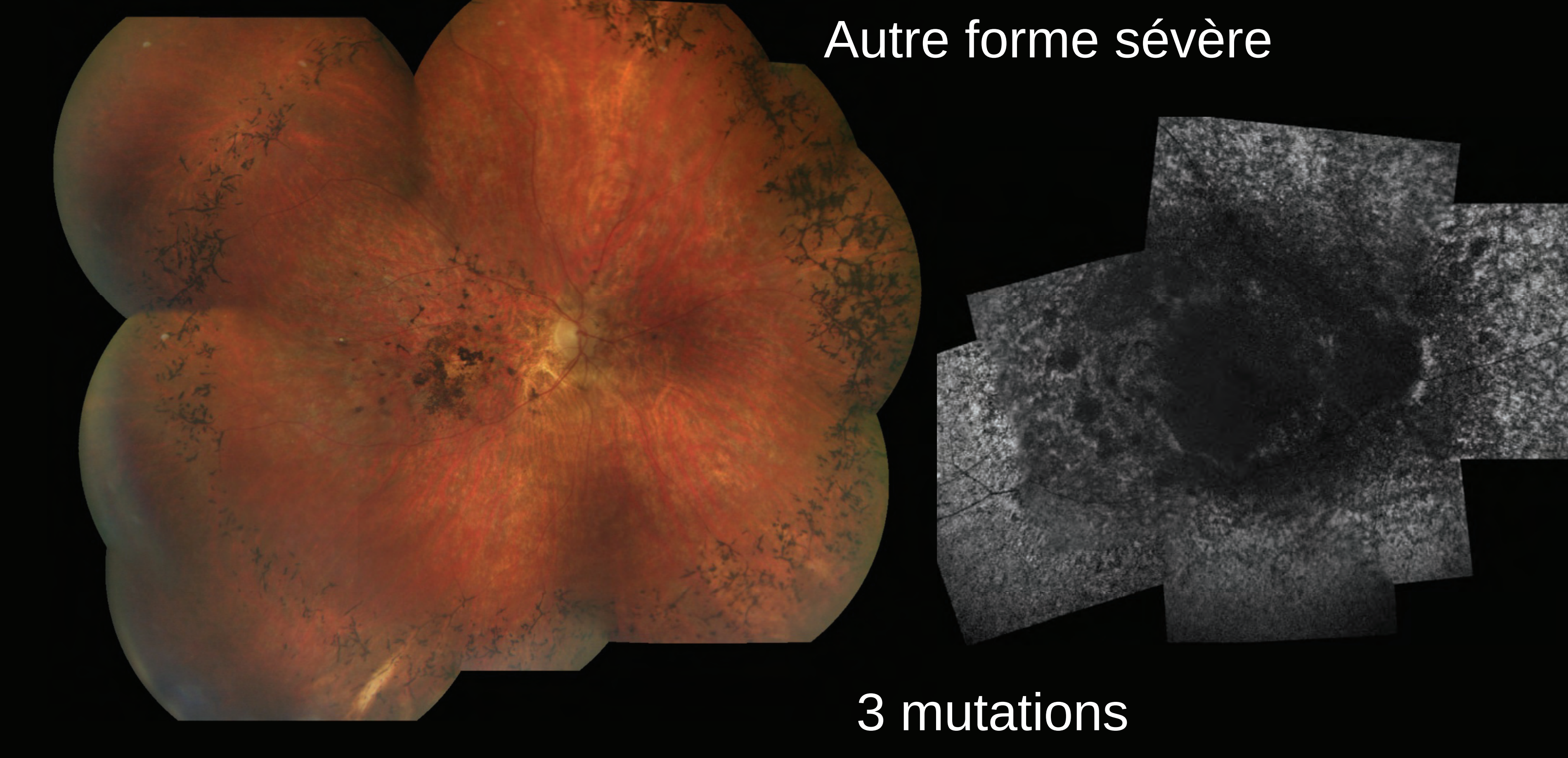
# Autre forme sévère




Patient porteur à l’état hétérozygote de deux mutations: c.4481_4485 del AGAGinsGCA située dans l’exon 30 du gène ABCA4 et de la mutation c.4625T>G (p.Ile1542Arg) située dans l’exon 31 du gène ABCA4.
La première mutation est une délétion-insertion qui n’est pas décrite à notre connaissance dans la littérature et qui est responsable du décalage du cadre de lecture à l’origine probable de la synthèse d’une protéine tronquée. La seconde mutation située dans l’exon 31 n’est pas non plus décrite à notre connaissance dans la littérature. Cependant le logiciel de prédiction de l’effet des mutations faux-sens « Polyphen » considère cette variation comme probablement délétère.

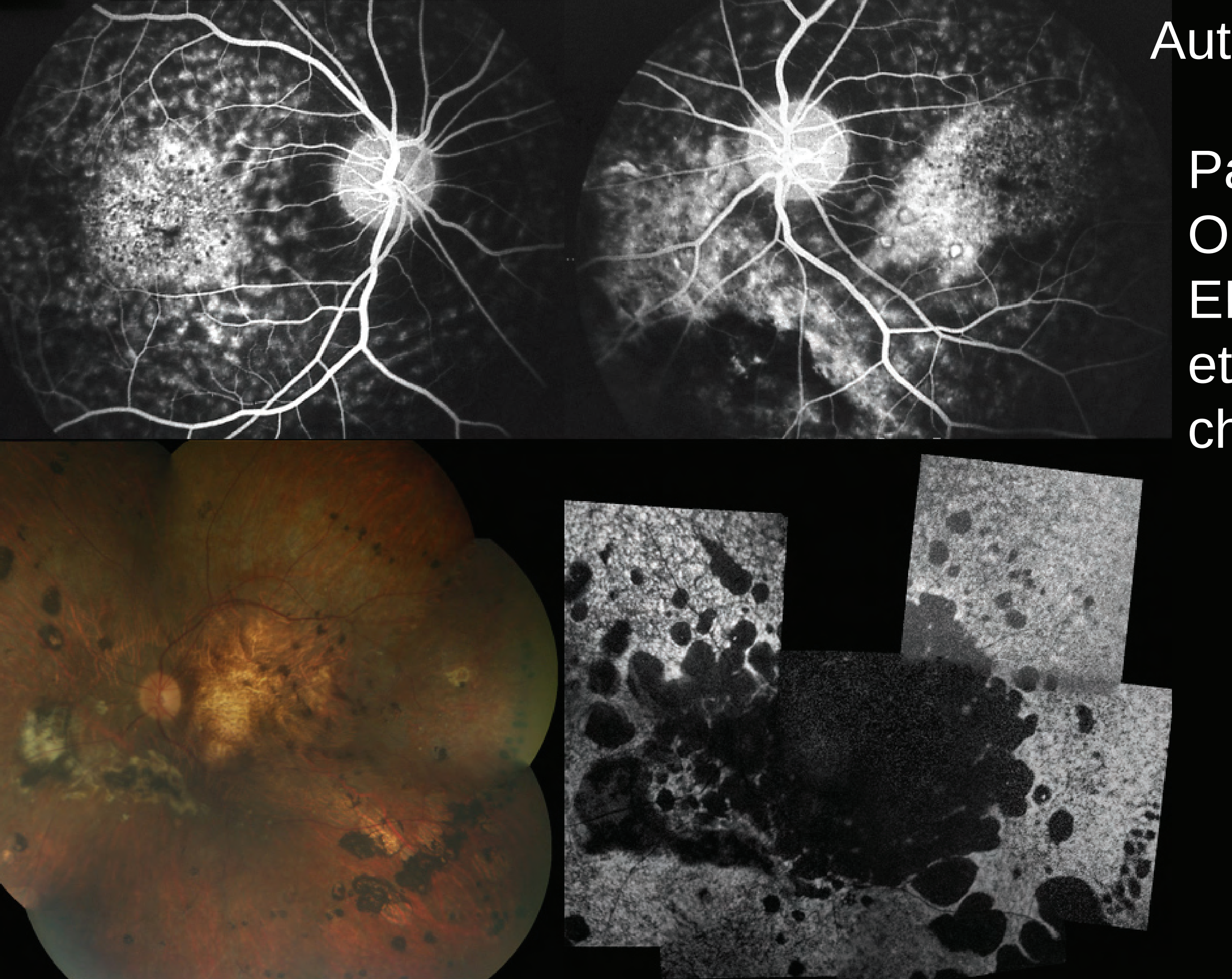

Autre forme sévère
3 mutations
Le patient présente 3 mutations. La première mutation c.1622T>C (p.Leu541Pro) se situe dans l'exon 12. C'est une mutation qui a été largement rapportée dans des cas de Stargardt et de Rétinite pigmentaire. Elle affecte un nucléotide et un acide aminé très conservés et le logiciel de prédiction de l'effet des mutations faux-sens « Polyphen » la considère comme probablement délétère. La seconde mutation c.3113C>T (p.Ala1038Val) se situe dans l'exon 21. C'est également une mutation largement décrite. Elle affecte un nucléotide et un acide aminé très conservés. Par contre elle est considérée comme probablement bénigne . La troisième mutation c.4635-1G>A (Ivs31-1G>A), est responsable de la perte du site accepteur 3' d'épissage de l'intron 31. L'effet sur la protéine ne peut-être prédit, mais un saut de l'exon 32 est très probable lors de l'épissage. Cette mutation n'a pas été décrite dans la littérature à notre connaissance .
Toujours zones de pigmentations caractéristiques , fibrose et épargne péripapillaire
© Bernard PUECH

# Autre forme sévère



## 3 mutations

Patient porteur à l'état hétérozygote de trois mutations dans le gène ABCA4. La première c.1622T>C (p.Leu541Pro) située dans l'exon 12, a déjà été rapportée dans la littérature dans des cas de cone-rod dystrophy et de maladie de Stargardt. La mutation c.3113C>T (p.Ala1038Val) est fréquemment associée à la mutation précédente et à été rapportée dans des cas de Stargardt et de dystrophie maculaire liée à l'âge. Enfin la délétion c.4739delG (p.Leu1580Stop) est à l'origine de l'apparition d'un codon stop prématuré au niveau du codon 1580. Cette mutation n'a pas été rapportée dans la littérature à notre connaissance mais elle est responsable de la synthèse d'une protéine tronquée.



Autre forme sévère

Patient de 9 ans.
ODG 1/10
ERG très altéré et silence choroïdien

Q. S. 38 ans
ODG <1/40

Porteur à l'état hétérozygote de la mutation c710T>C (p.Leu237Pro) dans l'exon 6; et de la mutation c.6088C>T (pArg2030Stop) située dans l'exon 44 du gène ABCA4. Cette seconde mutation préalablement décrite est responsable de l'apparition d'un codon Stop prématuré. Quant à la première mutation elle n'est pas décrite mais le logiciel de prédiction de l'effet des mutations faux sens « Polyphen » la considère comme probablement délétère.

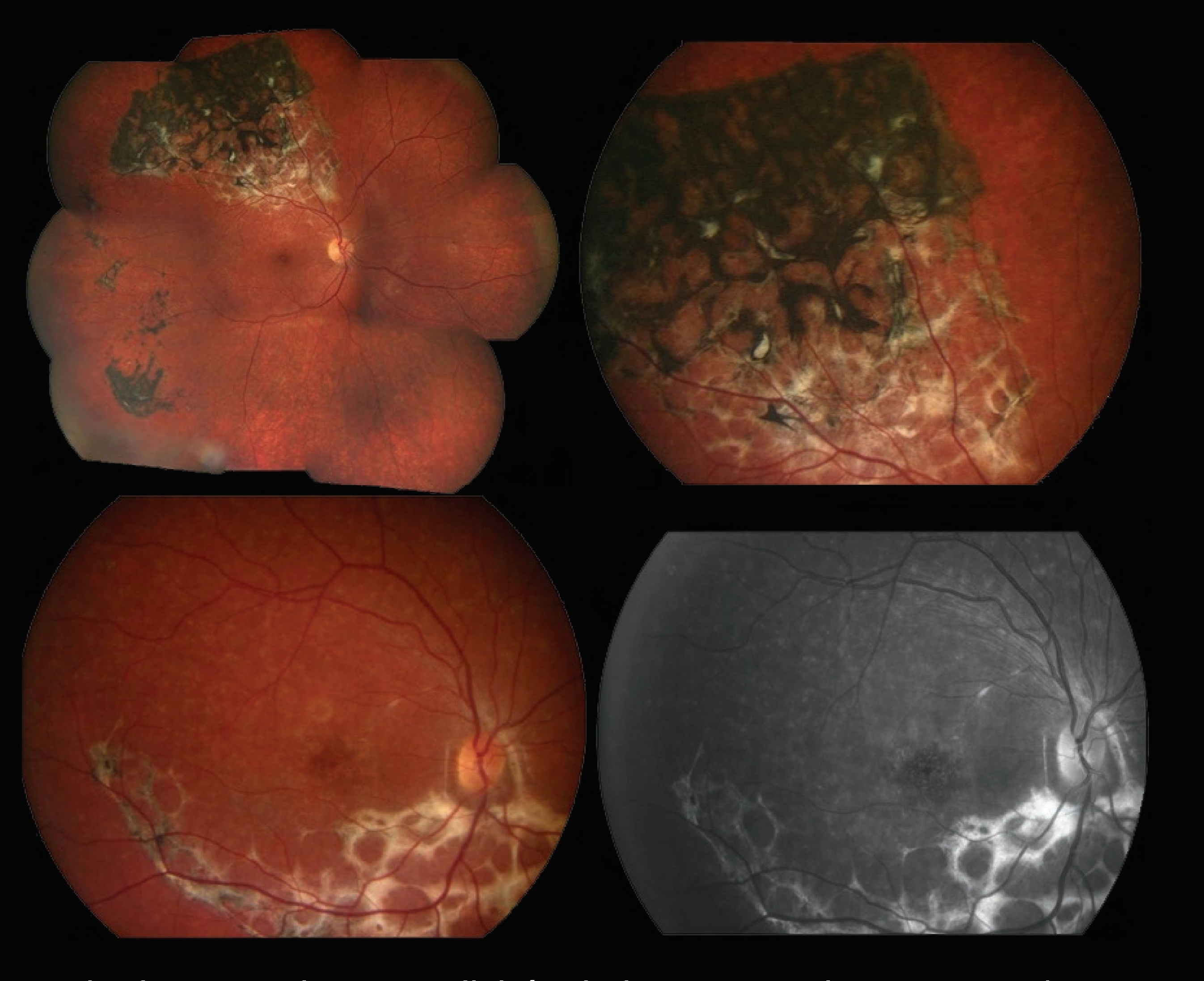
# La complication fibrogliale de la maladie de Stargardt



Il ne s'agit pas ici d'une maladie de Stargardt mais d'un exemple de fibrogliose après laser et protonthérapie sur hémangiome choroïdien Sturge-Weber-Krabbe 8 ans après. 8/10ème

# La complication fibrogliale

## Fibrogliose rétinienne



BAV vers 12 ans
Frère même chose
AV 1/10 ODG
Fibrogliose à 18 ans

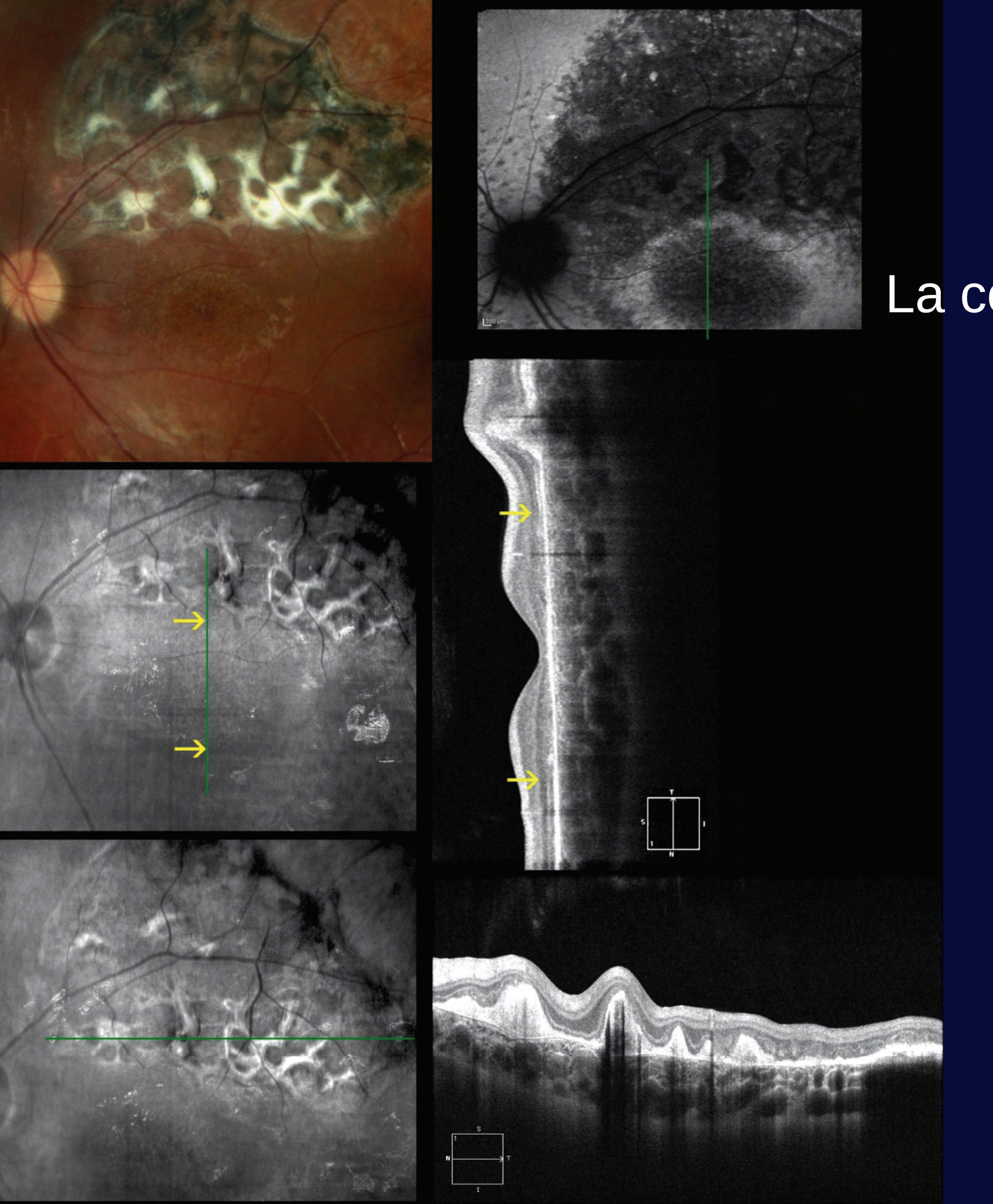
BAV vers 10 ans
Fibrogliose à 17 ans
AV 1/10 ODG
Trauma cranien

FO de deux cousins. Les clichés du haut   mutation p.w339G/p.L541P-p.A1038V
Clichés du bas mutation p.w339G (c.1015T>G) Exon 8.

# La complication fibrogliale

## Fibrose  mutation p.w339G (c.1015T>G) Exon 8.





# La complication fibrogliale

Patient de 13 ans
AV 1/20 ODG

Le frère du la patient
présente également
une maladie de Stargardt

# M.del Buey et al, Ann.Ophthalmol, 25,219-21, 1993

- Une fille de 13 ans avec maladie de Stargardt a fait une fibrose sous rétinienne extensive sur un oeil après une contusion oculaire.
- Emet l'hypothèse d'une libération de facteurs de croissance au niveau de l'EP induits par le traumatisme

Il en conclut que la fibrose sous-rétinienne, parfois associée à une hyperplasie de l'EP, peut être une réaction non spécifique à une inflammation ou à un traumatisme chez les enfants qui présentent une maladie de Stargardt.

Il est donc prudent de mettre ses lunettes ou de simples lunettes de protection sur les terrains de jeux ou lors des activités sportives.

# Autre complication également secondaire

## Gray matter alterations in visual cortex of patients with loss of central vision due to hereditary retinal dystrophies

Tina Plank , Jozef Frolo , Sabine Brandl-Rühle , Agnes B. Renner , Karsten Hufendiek ,Horst Helbig , Mark W. Greenlee 2011.

Les auteurs ont observé dans cette étude une diminution de la matière grise au niveau de la zone de projection de la lésion rétinienne dans le cortex visuel des patients atteints d'un scotome central du champ visuel secondaire à une dystrophie rétinienne maculaire (dont 15 maladies de Stargardt).

Ces résultats sont conformes aux travaux de Boucard et al. (2009), qui ont également constaté une diminution de la matière grise dans le cortex visuel de patients atteints de DMLA et de glaucome dans les zones de projection du déficit.

# Conclusion

La perte ou la diminution de la fonction de la protéine ABCA4 est évidemment corrélée à la gravité de la maladie.

la maladie s’exprime sous un large spectre et il  existe un continuum entre ses différentes expressions.

L’autofluorescence, l’OCT et l’ERG sont essentiels au diagnostic et au pronostic. La biologie moléculaire demeure un excellent complément qui confirme les formes atypiques et aide au conseil génétique.